UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956. — N° 16

DE L'INFLUENCE DES PROTOVÉRATRINES SUR LA MALADIE HYPERTENSIVE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 janvier 1956

par

Guy-Jean-Robert LACORRE

Né à NEXON (Haute-Vienne), le 22 août 1927

Examinateurs de la Thèse :

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président*

JOULIA, professeur .....

LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*

LAVIGNOLLE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly, 6

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0075

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956. — N° 16

DE L'INFLUENCE DES PROTOVÉRATRINES SUR LA MALADIE HYPERTENSIVE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 23 janvier 1956

par

Guy-Jean-Robert LACORRE

Né à NEXON (Haute-Vienne), le 22 août 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président*

JOULIA, professeur .....

LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*

LAVIGNOLLE, agrégé .....

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly, 6

1956

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N. BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLEE
Electroradiol. et clin. d'électric. médic.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clin. chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect.	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique méd. et pharm.	PIFFAULT
Méd. col. et Clin. des mal. exot.	BONNIN
Clin. des mal. cut. et syphil.	JOULIA
Clin. des mal. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérap. et climatol.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY MORETTI LAVIGNOLLE MARTIN-DUPONT DAVID-CHAUSSE J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DEPAULIS DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE FAUGERE
Puériculture	VERGER PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR CHAVANNAZ TINGAUD LAPORTE DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILLENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN LEVY MORETTI DAVID-CHAUSSE RIVIERE MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

En témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MA MERE

Avec toute ma respectueuse tendresse

A MA FIANCEE

A LA MEMOIRE DE MON AMI PHILIPPE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

AU R. P. PONCHET S. J

Aumônier des Etudiants de Limoges.

Qui nous a toujours apporté l'appui inestimable de ses conseils et de sa réconfortante amitié.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre affection.

A Monsieur le Docteur A. LACOUR

Qui a su, dès le début de nos études médicales, nous faire découvrir les joies et les vicissitudes de la médecine de campagne, et que nous remercions sincèrement pour tout ce qu'il nous a appris et conseillé.

A Monsieur le Docteur BRUN

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE AMI R. LEMAIRE

Que nous remercions chaleureusement de l'aide et de l'inlassable dévouement qu'il nous a manifestés.

A MES CAMARADES D'INTERNAT
AU PERSONNEL ET AUX MALADES
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE NAUGEAT

A Madame EYROLLES

Dont l'aide nous fut précieuse dans la rédaction de notre ouvrage.
Hommage reconnaissant.

A Monsieur le Docteur ROBIN

Qui a bien voulu, avec sa patience et sa gentillesse habituelles, pratiquer nos examens du fond d'œil.
Qu'il en soit très sincèrement remercié.

A Monsieur le Professeur WAGNER

Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Limoges, Pharmacien-chef à l'Hôpital psychiatrique de Naugeat.

Qui, malgré la surcharge de travail de son laboratoire, a bien voulu effectuer nos nombreux examens.
Avec l'assurance de nos sentiments reconnaissants.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LIMOGES
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE
DE NAUGEAT

A Madame le Docteur JOURDEUIL-GARDIEN

Médecin des Hôpitaux psychiatriques.

Vous resterez toujours pour nous le modèle de la conscience professionnelle et du devoir. Au cours du long séjour effectué dans votre service, dont nous garderons un inoubliable souvenir, nous n'avons jamais cessé d'admirer votre incomparable dévouement à la cause de nos malades. Vous avez été aussi notre premier maître en psychiatrie, et l'ardeur de votre foi pour cette discipline nous en a fait mieux comprendre le passionnant intérêt.

Pour tout ce que vous nous avez appris et légué, puissiez-vous trouver ici l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GARDIEN
Monsieur le Docteur MONDAIN
Monsieur le Docteur DELAGE
Monsieur le Docteur ACHAINTRE

Médecins chefs de l'Hôpital psychiatrique de Naugeat.

A Monsieur le Professeur agrégé H. FILHOULAUD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux de Limoges.

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J.-N. VALLAT

Ex-Interne lauréat des Hôpitaux de Bordeaux,
Chef de Clinique neurologique et psychiatrique,
Adjoint à la Faculté de Bordeaux,
Professeur de Clinique médicale,
Médecin du Centre hospitalier de Limoges,
Croix de guerre.

Nous avons toujours admiré la richesse de votre enseignement, et, tout au long de nos études médicales, vous n'avez jamais cessé de nous prodiguer l'appui précieux de vos conseils.

Nous sommes heureux de vous en remercier et de vous assurer de notre attachement le plus dévoué.

A Monsieur le Professeur agrégé G. BLANC

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ancien chef de Clinique cardiologique,
Médecin des Hôpitaux de Limoges.

Vous avez toujours su nous accueillir avec la plus grande bienveillance, et nous sommes profondément touché de l'intérêt que vous avez bien voulu nous manifester, en nous aidant dans la réalisation de ce modeste travail, par vos conseils éclairés.

Veuillez trouver ici, avec nos remerciements, l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur LE COULANT

Agrégé de Dermatologie et de Syphiligraphie,
Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.

Monsieur le Professeur P. JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Officier de l'Instruction publique.

Hommages respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur R. DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié, Centre anticancéreux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Officier de l'Instruction publique,
Croix des Services militaires volontaires,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

PLAN

Avant-propos.

PREMIERE PARTIE

Chapitre I. — Place du *Veratrum album* dans la classification botanique.

Chapitre II. — Historique.

Chapitre III. — Etude chimique.

Chapitre IV. — Etude pharmacodynamique :

A. — Toxicité.

B. — Etude expérimentale.

Chapitre V. — Essais cliniques.

DEUXIEME PARTIE

Notre étude personnelle.

Chapitre I. — Importance de quelques considérations.

Chapitre II. — Choix de nos malades.

Chapitre III. — Catégorisation des observations.

Chapitre IV. — Observations.

Chapitre V. — Tableaux.

Chapitre VI. — Interprétation des faits et des résultats.

Chapitre VII. — Mode d'emploi.

Conclusions.

Bibliographie.

DE L'INFLUENCE

DES PROTOVÉRATRINES SUR LA MALADIE HYPERTENSIVE

AVANT-PROPOS

Nous éliminerons bien entendu de notre étude, comme son titre l'indique, le traitement des hypertensions artérielles symptomatiques : d'une structure congénitale de l'isthme aortique, d'une atteinte rénale unilatérale, d'une tumeur médullo-surrénale ou d'une toxémie gravidique.

Pratiquement, ces variétés exceptionnelles représentent une part infime des hypertensions humaines. C'est l'hypertension primitive, dite essentielle, que nous observons couramment : hypertension permanente, appelée encore maladie hypertensive, car on pense volontiers que derrière le symptôme fondamental et longtemps solitaire que constitue cette hypertension se cache une véritable maladie d'allure autonome, dont nous ignorons la cause. En effet, le plus souvent, aucune étiologie n'apparaît, si ce n'est une prédisposition héréditaire constatée dans de nombreuses occasions.

C'est à cette hypertension dont le processus évolutif est des plus variables, parfois bénigne et bien tolérée pendant de longues années, parfois plus nettement évolutive lorsque après une période purement fonctionnelle apparaissent des

lésions organiques, prélude des accidents rénaux, cardiaques ou nerveux, pouvant, dans un cas comme dans l'autre, acquérir des caractères de malignité, soit d'emblée, soit d'une façon longue et progressive, que nous consacrerons uniquement le sujet de notre travail.

Le traitement de l'hypertension maladie est en effet, pour le praticien, un problème quotidien. On peut considérer, avec M. A. Gerbaux, que si les statistiques officielles imputent à l'hypertension essentielle une mortalité inférieure à 1 %, ce chiffre doit être porté à plus de 2 %. Quant à la morbidité, elle atteindrait, selon cet auteur, 4 % chez l'adulte et environ 10 % (en France) au-dessus de la cinquantaine.

Ce problème, quotidien pour le médecin, le demeure également pour le grand public d'une façon non moins angoissante. Il n'est que trop évident, dans ce lot commun des malades que nous avons coutume de voir chaque jour, que tous, depuis les faux hypertendus ou les hypertendus occasionnels jusqu'aux hypertendus réels, ont cette préoccupation constante de leur niveau tensionnel, au même titre que de leur poids, leur température ou leur régime alimentaire. Ce besoin de le connaître plusieurs fois par an est devenu comme une nécessité vitale. Et nous connaissons trop cette forme de prière suffisamment évocatrice que constituent ces bras délibérément tendus vers le brassard de notre Vaquez, avant même que nous ayons commencé le dialogue en ce sens, pour qu'il soit nécessaire d'en parler plus longuement.

Et si l'hypertension reste, malgré tous les travaux qu'elle a suscités, une sorte d'énigme dans la pathologie médicale, dont nous ne connaissons guère mieux la pathogénie que du temps de Potain, au moins souhaitons-nous chaque jour, peut-être par une sorte de désir thérapeutique, avoir un rôle plus efficace que celui qui se limiterait seulement à la constater à l'aide des appareils enregistreurs.

Pendant de nombreuses années, les thérapeutiques de l'hypertension étaient restées peu actives et ne pouvaient guère prétendre à un autre but que celui de calmer l'hyper-

excitabilité neuro-vasculaire. A la suite des travaux d'Ambard, puis d'Allen, la diététique s'est enrichie d'une notion capitale : le rôle néfaste du sel, et plus particulièrement du sodium, chez les hypertendus. Aux règles d'hygiène alimentaire et d'hygiène générale, caractérisées avant tout par le repos physique et moral, est venu s'ajouter depuis quelques années le progrès de la biochimie. Les chercheurs nous ont apporté des substances hypotensives d'activité remarquable, tandis que les travaux de Leriche ouvraient la voie au traitement chirurgical de l'hypertension. Plus récemment encore, endocrinologistes et chirurgiens ont proposé des interventions aussi impressionnantes que la surrénalectomie bilatérale. La rançon de ces découvertes est bien le péril que ferait courir à nombre de sujets l'utilisation intempestive ou inopportune de méthodes peut-être très efficaces, mais souvent dangereuses.

Ainsi, de la multiplicité des traitements aussi variés que différents qui sont à notre disposition pour lutter contre l'hypertension, il ressort clairement que le traitement de la maladie hypertensive reste à découvrir. Il le sera certainement aussi longtemps que la cause de cette affection protéiforme demeurera inconnue. Il est rare qu'une maladie puisse être victorieusement combattue lorsque son origine est obscure. Certes, les méhodes thérapeutiques empiriques peuvent fournir un appréciable pourcentage de succès, mais en définitive les résultats globaux sont médiocres, combien inconstants et toujours imprévisibles. Telle est bien la longue et stérile histoire des traitements de l'hypertension artérielle. Tant d'essais enthousiastes ont été trompés, tant de panacées ont plongé, sitôt vantées, dans le plus juste des oublis, qu'il nous semble que l'attitude du médecin en face des traitements nouveaux de l'hypertension artérielle est la même qu'il observe en face des si nombreuss spécialités pharmaceutiques actuelles. Toujours renouvelées, souvent semblables, mais si multipliées dans le rythme productif, elles envahissent et dépassent les limites de notre esprit théra-

peutique à un tel point que ce dernier finit par les repousser, ne pouvant les expérimenter toutes, même si, dans le lot, l'une est meilleure que l'autre. Un jour viendra, nous l'espérons, où le voile qui recouvre la cause de cette maladie étant enfin déchiré, ce doute fondra tout naturellement pour accueillir le traitement réel de cette affection.

C'est prémuni de ces idées, qui nous paraissent saines, fondées sur un scepticisme beaucoup plus nuancé de bienveillance que d'indulgence, que nous avons commencé notre étude sur les Protovératrines. Il y a plus de dix-huit mois, notre excellent ami Lemaire nous annonçait la mise en circulation, pour la première fois en France, des Protovératrines cristallisées A et B, préparées par la firme Roussel. Nous cherchions à ce moment-là un sujet pour notre thèse en nous inspirant de ces quelques pensées :

— qu'il ne soit pas trop banal, ni trop courant pour être traité;

— que sa nouveauté n'en soit pas pour autant éphémère, ou promue par un enthousiasme factice;

— qu'il ne soit pas la traduction hâtive d'une valeur d'expression négative, mais qu'il puisse, au contraire, même sous la forme la plus humble et la plus modeste, contribuer à s'intégrer aux recherches de tous ceux qui, dans leur honnêteté foncière, avaient cru à son utilité.

Nous ne voulons pas pêcher par orgueil, mais plutôt dans le sens contraire. Nous ne savons que trop les fins dernières de la thèse en soi, malheureux ouvrage de valeur discutée, destiné beaucoup plus à l'oubli qu'à la divulgation et à la cure de sommeil éternelle dans les bibliothèques de nos écoles. Qu'il nous soit permis de dire que nous n'avons jamais eu la prétention d'écrire quelque chose de « sensationnel », selon l'expression moderne. Nous voulions seulement

nous libérer de cette solution de facilité qui consiste à écrire sur n'importe quoi les cinquante pages appelées à sanctionner la fin de nos études médicales. Si ce modeste ouvrage doit être le seul que nous écrirons de notre vie, même s'il doit aller s'ajouter à la longue liste de ceux qui sont oubliés, recouverts de poussière, au moins voulions-nous satisfaire à l'impératif de notre conscience de ne l'avoir point écrit par seule nécessité sur un sujet quelconque.

C'est donc nanti de ces idées qu'en septembre 1954, nous avons commencé nos essais sur les Protovératrines, limité dans notre enthousiasme et notre curiosité, et conservant toute la prudence qui nous paraissait nécessaire.

Nous ne savions pas alors si le succès devait nous permettre de persévérer ou si, en cas d'échec, nous allions être contraint d'abandonner et de changer notre orientation. Après plus d'un an, nous pensons maintenant que si les résultats obtenus ne constituent pas un succès retentissant, ils n'en sont pas moins éloquents pour nous autoriser à écrire les pages qui vont suivre.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LA VERITABLE PLACE DU *VERATRUM ALBUM* DANS LA CLASSIFICATION BOTANIQUE

Au début de cette étude, une mise au point définitive s'imposait. Nous avons tenu à la faire et à apporter les précisions nécessaires quant à la place qu'occupe le *Veratrum album* dans la classification botanique. En effet, s'il est vrai que les Protovératrines A et B sont bien des alcaloïdes extraits du *Veratrum album*, il semble qu'une confusion totale ait régné dans l'esprit des auteurs à partir du moment où ils ont voulu intégrer ce dernier au sein de sa véritable famille botanique, ou plus précisément à partir du moment où ils n'ont pas songé à le faire.

Le point de départ de cette difficulté fut occasionné par la confusion non moins grande qui s'est attachée pendant longtemps aux différentes espèces du genre *Veratrum*, et en particulier au fait que le *Veratrum album* qui nous intéresse fut appelé à tort ellébore blanc (autrefois hellébore). De là, il n'y avait plus qu'un pas à franchir pour commettre l'erreur, pour confondre les Vératres et les Ellébores, pour attribuer aux uns les propriétés des autres, notamment cette action contre la folie, qui a fait depuis longtemps la réputation des Ellébores.

Cette propriété d'être actives contre les troubles mentaux

est restée, en effet, l'objet d'une croyance prolongée jusqu'au XVIIIe siècle; depuis le berger Mélampus, qui guérissait les filles du roi Proétus d'Argos, en leur faisant boire du lait de chèvre ayant brouté de l'hellébore en passant bien entendu par les fables immortelles du bon La Fontaine qui ont charmé notre enfance. Les quelques articles français traitant de la question confondent indistinctement les Vératres et les Ellébores.

Tricot, Rozsa et de Boislambert [108] ont essayé les premiers de dissiper cette confusion, en insistant sur la distinction à faire entre les Ellébores et les Vératres. Nous tenons essentiellement à dire que ces derniers n'ont rien de commun avec les Ellébores, malgré l'appellation d'ellébore banc qui persiste à tort à être donnée au *Veratrum album*. Nous avons fait appel au remarquable ouvrage de G. Bonnier et R. Douin [9] sur la Flore pour éclairer entièrement notre sujet.

Nous devons maintenant distinguer d'une façon catégorique le genre *Helleborus* de la famille des Renonculacées, du genre *Veratrum* de la famille des Colchicacées. Ce dernier étant le seul qui retiendra notre attention. En effet, les Protovératrines, comme nous l'avons déjà dit, sont des alcaloïdes extraits de plantes du genre *Veratrum*, et en particulier du *Veratrum album*. Voici quelles en sont les principales caractéristiques botaniques, d'après Bonnier et Douin :

Les plantes du genre *Veratrum* ou Vératre (des mots latins *vere*, vraiment, et *atrum*, noir) appartiennent à la famille des Colchicacées. Ce sont des plantes herbacées, à tige dressée, à feuilles alternes, larges et plissées, à racine souterraine noire, épaisse et rampante. Les fleurs sont blanchâtres, verdâtres ou d'un rouge noirâtre et disposées en grappe. On a décrit huit espèces de ce genre qui se trouvent en Europe, en Asie, et dans le nord de l'Amérique. Parmi celles-ci, l'espèce dite *Veratrum album* est la seule connue en France, l'espèce dite *Veratrum viride* est très répandue en Amérique du Nord.

Le *Veratrum album* ou vératre blanc est une plante grande

et robuste de 50 centimètres à 1 m 50 de hauteur, rencontrée dans les prairies et les pâturages des montagnes entre 850 mètres et 2.500 mètres d'altitude. Très rare dans les Vosges, il est assez commun dans le Jura, les Alpes, le Massif central, les Cévennes et les Pyrénées. Il épanouit ses fleurs blanchâtres, verdâtres en dessous, durant les mois de juillet et d'août. On a décrit une variété et une sous-espèce de cette espèce. Ce sont les suivantes : variété *virescens* ou *Veratrum album*, variété *lobelianum*, à fleurs plus petites, et *Veratrum nigrum*, ou vératre noir.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Le *Veratrum album* est connu depuis fort longtemps. Ses noms vulgaires en français sont : varaire, varaire blanc, hellébore blanc. La tige souterraine réduite en poudre est, même à faible dose, violemment purgative et émétique. C'est à ce titre que l'on connaît depuis fort longtemps les vertus bénéfiques des extraits de *Veratrum* sur certaines affections de l'appareil cardio-vasculaire. Les pharmacopées de l'histoire, aussi bien celles de l'époque hippocratique que celles du Moyen Age, faisaient déjà mention de l'emploi du varaire blanc, que l'on confondait volontiers avec l'hellébore. Par leur action émétique et purgative, ces plantes prenaient place, selon Geoffroy, « parmi les mochliques, c'est-à-dire parmi les remèdes qui, par leur grande force pour émouvoir, tirent avec violence les humeurs dures et tenaces, quoique pris en petite quantité ». C'est à ce titre que l'empirisme de ces âges lointains accordait aux extraits de *Veratrum* un effet modérateur de la congestion sanguine des pléthoriques, une influence ralentissante sur le rythme cardiaque en même temps qu'ils prévenaient les crises convulsives de l'éclampsie en maintenant le pouls à une cadence lente. Enfin, la poudre de varaire passait également pour être un sternutatoire énergique.

Puis l'emploi clinique des extraits du *Veratrum* tomba dans l'oubli au cours du siècle dernier, en raison des accidents que provoquaient les principes actifs, difficiles à isoler et à titrer : nausées, vomissements, et aussi de la difficulté

non moins grande rencontrée par les chercheurs lorsqu'il s'agissait de classifier les espèces végétales où figuraient les principes actifs. Non seulement, comme nous l'avons déjà dit, les Ellébores furent confondus avec les Vératres, mais, ceci est encore beaucoup plus grave, font remarquer Tricot, Rosza et de Boislambert, l'ensemble des alcaloïdes de ces plantes fut assimilé à la vératrine par Pelletier et Caventou, alors que ce corps est extrait des graines de cévadelle (*Veratrum sabadella*), dont la poudre, dite poudre de capucin, était très employée autrefois contre le ténia et les poux. Enfin, le terme de Protovératrine ne doit pas porter à confusion avec la Vératrine, qui, loin d'être un alcaloïde hypotenseur, est une substance curarisante.

Il a fallu attendre la fin du XIX^e^ siècle pour que soient entreprises des études physiologiques et chimiques plus poussées. En 1867, von Bezold et Hirt [7] insistèrent sur l'hypotension et la bradycardie produites par le *Veratrum*, qui pouvait aussi déterminer de la salivation, des nausées et des vomissements. Ils attribuèrent l'action sur la circulation à un réflexe parti du cœur.

En 1879, Wright [122] isole du *Veratrum album* un certain nombre d'alcaloïdes, dont la vervine et la rubigervine, mais c'est en 1890 que Salzberger [97] isole et donne son nom à la Protovératrine, qui est testée au point de vue pharmacodynamique par Watts-Eden [111] en 1892. En 1927, Keller et Schobel ont extrait du *Veratrum* des alcaloïdes doués de propriétés cardio-toniques assez intenses. En 1939, Jarisch et Richter, reprenant les recherches de von Bezold et Hirt, trouvèrent que la Protovératrine abaisse la tension artérielle et ralentit le rythme cardiaque.

Ces constatations allaient mettre un terme à l'oubli où étaient plongées les Protovératrines, qui n'étaient plus utilisées ni chez l'homme, ni chez l'animal. En effet, au cours des quinze dernières années, de nouvelles investigations expérimentales et cliniques furent tentées en Amérique du Nord, en particulier à partir des extraits de *Veratrum viride* ou « Indian pook », extrêmement répandu.

Ces recherches allaient recréer un courant d'intérêt vis-à-vis des alcaloïdes du *Veratrum*. Les préparations diverses se montraient effectivement très actives, mais malheureusement elles restaient difficiles à manier en raison des réactions secondaires peu souhaitables (nausées, vomissements, lipothymies), auxquelles elles exposaient. La cause en était dans la diversité même des produits utilisés, ils contenaient un mélange complexe d'alcaloïdes non ou mal purifiés : extraits aqueux de rhizome injectables par voie intramusculaire (vératrone); extraits alcaloïdaux purifiés (vériloïde); poudre stable de racines desséchées, livrée en comprimés ingérables (*vertavis*). D'autre part, la marge de sécurité se trouvait limitée, il fallait souvent diminuer les doses, ce qui entraînait une réduction certaine des effets thérapeutiques recherchés.

Pour réduire au maximum ces effets indésirables, les chimistes s'orientèrent vers l'isolement des alcaloïdes purs de ces plantes, en essayant de ne conserver que ceux qui pouvaient être doués du maximum d'efficacité et du minimum de toxicité. C'est ainsi que leur attention devait se porter sur le *Veratrum album* ou varaire blanc, dont les alcaloïdes plus nombreux que ceux du *Veratrum viride* étaient par surcroît doués d'une action hypotensive plus marquée et d'une toxicité moins grande. Cet isolement fut difficile, et c'est grâce à la chromatographie sur colonne que la plupart des alcaloïdes à l'état pur furent extraits.

Cette purification allait permettre l'étude chimique et pharmacodynamique, indispensable, avant d'entreprendre l'expérimentation en clinique humaine.

CHAPITRE III

ETUDE CHIMIQUE

Les Protovératrines A et B sont extraites des rhizomes du *Veratrum album*, dont on est arrivé à isoler deux fractions chimiquement définies : l'une contenant les alcaloïdes actifs, Protovératrine A, Protovératrine B et Germitrine, l'autre contenant les alcaloïdes amorphes : Germine, Rubigervine, Germérine, ainsi que des corps sans intérêt particulier, un glucoside, une huile grasse, des sucres, de l'amidon, de la résine et de l'oxalate de calcium.

A partir de la fraction alcaloïdique amorphe obtenue du *Veratrum album* par la méthode de Craig et Jacobs [16], les auteurs ont montré l'existence de deux composants : Protovératrine A et B. Leur séparation peut être obtenue à l'état pur par la chromatographie du mélange sur l'alumine. Nous devons l'obtention des Protovératrines sous la forme d'alcaloïdes cristallisés et chimiquement définis aux patientes et longues recherches (1952-1953) de : Klohs, Draper et Keller [64]; Glen, Myers et Barber [41]; Grant et Jenkins [47]; Nash et Brooker [88]; enfin de Kupchan et Deliwala [69]. Ces derniers, qui ont également isolé du matériel frais la Néogermitrine et la Germitétrine B, ont déterminé la formule brute des Protovératrines, ainsi que leur point de fusion et leur pouvoir rotatoire.

Protovératrine A :

C.41.H63.014.N;

P.F. : 270°-271°;

Pouvoir rotatoire [α] 25 D-40° (c2, 00 dans la pyridine).

Elle cristallise en aiguilles incolores.

Protovératrine B :

C41.H63.015.N;
P.F. : 268°-270°;
Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{24}$ D-37° (c2, 00 dans la pyridine).

Elle cristallise en prismes incolores.

Mais la structure intime de ces corps est loin d'être élucidée, et l'on sait seulement de façon certaine que leur hydrolyse alcaline conduit à une alkamine : la Protovérine, et à des acides, qui sont :

— pour la *Protovératrine A :*

acide acétique;
acide 2-méthyl butyrique;
acide 2-hydroxy-méthyl butyrique.

— pour la *Protovératrine B :*

acide acétique;
acide 2-méthyl butyrique;
acide 2, 3-di-hydroxy-2-méthyl butyrique.

La Protovérine possède une structure stéroïde qui rappelle de très près celle de la Digitoxigénine, portion aglycone de la digitaline.

On sait de plus que l'extraction à l'état pur de ces deux alcaloïdes se fait par chromatographie sur colonne et que leur reconnaissance et leur dosage sont pratiqués au moyen du spectrophotomètre dans l'infrarouge.

En conclusion, les Protovératrines sont des triacyl-esters de Protovérine. Notons que la Protovératrine B est souvent dénommée Néoprotovératrine, Oxyprotovératrine ou Vératé-trine.

CHAPITRE IV

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Les effets physiologiques des Protovératrines A et B alcaloïdes extraits du *Veratrum album* ont les mêmes caractéristiques que ceux observés avec les extraits divers de *Veratrum viride*. Ils sont seulement plus intenses et plus constants. Mais ce qui est important, c'est que la toxicité de ces corps est beaucoup moins grande.

A. — Toxicité.

Elle a été déterminée la première fois par Watts-Eden [111] en 1892. Reprenant cette étude d'une façon plus rigoureuse, Krayer [66] a défini la toxicité aiguë des Protovératrines, utilisées chez l'animal par les voies habituelles d'administration. Elle est assez forte.

Toxicité aiguë selon Krayer.

ANIMAL	VOIE	DL 50 mg-kg
Grenouille	S. C.	4,5
Rat	Orale	5,0
Rat	S. C.	0,6
Souris	I. V.	0,048

Henderson a étudié la toxicité chronique chez le rat. Il a constaté qu'avec une ration de 0,005 % ces rats restaient tous vivants, mais, après trente jours de traitement, il se produisait un léger abaissement de leur poids.

Avec une ration de 0,05 %, les rats meurent de dénutrition.

Le professeur Gley a défini de la façon suivante la toxicité des Protovératrines utilisées par voie veineuse chez la souris et le lapin.

ANIMAL	VOIE	DL γ-kg
Souris	I. V.	90
Lapin	I. V.	50

La dose nécessaire pour abaisser la tension artérielle est de 5 γ-kg.

B. — **Etude expérimentale.**

Elle est due surtout à Krayer [66, 67, 68].

De très nombreuses études physiologiques ont été pratiquées avec les extraits de *Veratrum*. Daphnies, grenouilles, souris, rats, pigeons, cobayes, lapins, chiens, en un mot toute la gamme des animaux d'expérience a été utilisée pour en connaître les effets.

Il ressort de ces travaux que certains alcaloïdes du *Veratrum*, et principalement les Protovératrines A et B, ont deux actions principales. A savoir : abaisser la tension artérielle et ralentir le cœur.

1° Action hypotensive.

Chez les chiens normaux anesthésiés, on obtient une chute tensionnelle importante, supérieure à 4 cm de mercure, tant pour la maxima que pour la minima, par injection d'une solution de Protovératrines représentant 0,2 γ par kilo de poids et par minute, avec une dose totale de 2 γ par kilo de poids.

L'action est rapide, intense, se prolonge 90 minutes et peut être répétée à volonté pendant ce laps de temps.

Tous les auteurs qui ont opéré sur le chien ont retrouvé cette action de la Protovératrine à doses extrêmement faibles. Notons que chez le lapin (Gley) la dose suffisante à injecter pour abaisser la tension artérielle est de 5 γ par kilo.

2° Mécanisme de l'hypotension.

a) Une des premières hypothèses émises par les auteurs américains fut celle d'une action centrale hypothalamique, mais aucune des expériences entreprises n'a pu la vérifier.

b) Une autre hypothèse fut alors énoncée par Riker, puis Irwin, continuant les recherches de Jarisch et Richter. A leur suite, Aman et Schaeffer, Wilson et Smith [121], Mendez et Montez [77], Dawes [21], Maison et Gotz, pensèrent que la chute de pression produite par ces corps serait due à un réflexe d'origine veineuse, les impulsions ayant leur origine principale dans le cœur et aussi les poumons. Par l'intermédiaire des nerfs vagues, ces stimuli atteignent les centres cérébraux responsables de la régulation de la circulation. Cette hypothèse, elle non plus, n'a pu être confirmée.

c) D'après Aviado et Pontius [4], Maison, Gotz et Stutzman [71], Richardson [91], il y aurait interférence au niveau des sinus carotidiens. Borison [11, 12], étudiant les doses réponses hypotensives signale que s'il faut approximativement 15 microgrammes par kilo de Protovératrines par voie intraveineuse pour obtenir une réponse hypotensive, il ne faut plus que 2 microgrammes par kilo pour obtenir la même réponse par injection intra-carotidienne.

C'est ce qu'ont montré les expériences récentes de Gruhzit [44, 45], Richardson [92] et Wang [110] aux U.S.A. et de Gley en France. Pour eux, le point d'impact des Protovératrines et essentiellement le sinus carotidien. Les effets des Protovératrines ont été testés avant et après vagotomie et énervation des récepteurs presseurs carotidiens. Dans ce cas, la réponse hypotensive aux Protovératrines a été complètement supprimée. Tous ces auteurs ont conclu :

— que les Protovératrines provoquaient des effets réflexes circulatoires et respiratoires;

— que l'action hypotensive était due à la stimulation des récepteurs presseurs carotidiens;

— qu'il existait un blocage réversible du réflexe presseur du sinus carotidien;

— qu'il était enfin permis de supposer qu'une partie de l'effet clinique était due à une action directe sur le centre vaso-moteur, mais que, d'une manière générale, le produit amène l'hypotension davantage par sensibilisation des récepteurs tensionnels, que par action sur les composants centraux de l'arc réflexe.

Le rôle joué par le sinus carotidien semble si bien vérifier cette hypothèse que de nombreux auteurs dosent les Protovératrines non en milligrammes, mais en unités C.S.R. (unités sinus carotidien réflexe).

A propos d'unité, nous rappelons que l'unité Craw est la quantité nécessaire pour arrêter en systole le cœur de la daphnie.

En ce qui concerne le mécanisme de l'action hypotensive, la majeure partie de l'arc efférent suit principalement la voie des ganglions autonomes, car l'effet de dépression peut être bloqué par les dérivés ganglioplégiques du tétra-éthyl ammonium.

3° Action dépressive cardiaque et circulatoire. Action diphasique.

Les Protovératrines déterminent une bradycardie sinusale, et cet effet de ralentissement cardiaque, s'il est suffisamment intense, peut contribuer à augmenter l'effet dépresseur. La chute de pression sanguine s'accompagne dans les régions vascularisées d'une augmentation du flux sanguin, conséquence d'une vaso-dilatation que l'on suppose d'origine centrale, les Protovératrines n'ayant pas d'action directe sur la paroi vasculaire.

Au sujet de l'effet dépresseur cardiaque et circulatoire, si l'arc efférent est le même que dans le mécanisme de l'hypotension, les voies efférentes sont probablement para-sympathiques, car elles peuvent être bloquées par l'atropine.

De plus, en conformité avec leur nature stéroïde et leur relation chimique avec les glucocides cardiaques (ressemblance de la Protovérine avec la Digitoxigénine), les Protovératrines maintiennent la tension systolique sur le cœur isolé de grenouille, et ont un effet inotrope (action sur la contractilité du muscle cardiaque). Cette fonction n'amène pas d'irrégularité cardiaque et ne provoque pas le ralentissement du cœur énervé selon Krayer [66].

Certains auteurs ont pensé (Wilson et Smith [121]) que l'action sur le cœur était d'origine périphérique, car si la circulation périphérique est exclue, de larges doses de Protovératrines restent sans effet sur le cœur après vagotomie.

Enfin, les Protovératrines obéissent à la règle de l'action diphasique des médicaments de ce genre, c'est-à-dire qu'à des doses expérimentales considérables elles peuvent provoquer des effets inverses de ceux qu'elles exercent à doses faibles. L'hypertension et l'accélération cardiaque, qu'on a pu mettre ainsi en évidence au cours d'essais chez le chien, seraient la conséquence d'une hypersécrétion réactionnelle de Nor-adrénaline par les surrénales (Krayer [66], Mendez et Montez [77]).

4° Action sur le débit cardiaque et le flux sanguin.

Wilkins [113, 114] a cru remarquer que les extraits du *Veratrum* ne diminuent pas le débit cardiaque et que le flux sanguin reste normal dans la circulation périphérique et viscérale, notamment dans les reins et le foie.

Mais Meilman [72, 73], reprenant l'étude de cette question chez l'homme, a constaté, sur 36 sujets, que le flux rénal est réduit de 8 % en moyenne, en même temps que la tension artérielle diminue. La filtration glomérulaire tombe à 22 %. Cette vaso-dilatation rénale apparaît chez les hypertendus essentiels, aussi bien que dans les glomérulo-néphrites chroniques. Cette réduction de la sécrétion rénale n'est que transitoire, et les chiffres remontent à leurs valeurs normales après deux ou trois heures. L'oligurie, qui va de pair, est

accompagnée d'une nette réduction de l'excrétion sodée et chlorurée. Cette diminution est temporaire et ne porte pas sur l'ion potassium; la réduction du sodium serait en rapport avec un système enzymatique tubulaire. Il semble que cette action fâcheuse (légère oligurie et rétention hydro-saline) soit peu importante en clinique aux doses utilisées.

Des recherches de Wilkinson [120], de Nungesser et Hiatte [89] sur des chiens anesthésiés ayant un rein énervé ont abouti à des résultats analogues; les fonctions rénales diminuent en même temps que la pression sanguine s'abaisse, mais cet effet est très temporaire. En outre, il apparaît que l'action du *Veratrum* sur la circulation rénale ne dépend pas des nerfs extrinsèques rénaux.

5° Action sur la respiration.

Les effets respiratoires des Protovératrines ont été testés par Mosey et Kaplan [83] en mesurant la ventilation pulmonaire chez l'animal et en notant l'apparition de courtes périodes d'apnée. Ils ont montré que la dépression respiratoire provoquée dépend de la réduction du courant central et de la broncho-constriction. Ces constatations, faites chez l'animal, ne semblent pas avoir d'incidence clinique importante.

6° Actions secondaires.

a) A des doses suffisamment fortes, les Protovératrines excitent le centre thalamique de la nausée et provoquent des vomissements. Ces constatations ont été faites chez le pigeon par Swiss [107] et Fairbanks [29]. Des essais ont été pratiqués avec des doses croissantes de Protovératrines. Il y a corrélation entre la dose émétisante et les fortes chutes de tension. De plus l'irritation du tractus gastro-intestinal est un important facteur dans l'apparition des vomissements.

Cet effet émétisant se retrouve chez l'homme, comme nous le verrons, mais il est dû soit à une posologie trop élevée, soit à la prise des médicaments, l'estomac vide.

b) Gourzvi et Bauer [46] ont étudié l'effet des dérivés du *Veratrum* sur l'intestin isolé du lapin. Ils ont constaté qu'il n'y avait qu'une corrélation légère entre la puissance hypotensive et l'action spasmogénique provoquée au niveau de l'intestin. Le point de cette action est directement sur le muscle lui-même, et cette stimulation dure seulement une à trois minutes. Les mêmes alcaloïdes injectés par voie intraveineuse au chien ne provoquent aucune action locale spasmogène au niveau de l'intestin avant le vomissement. Le *Veratrum* agit donc bien en premier lieu sur les centres nerveux émétisants.

c) Currens et Khambatto [20] ont étudié l'effet de la Protovératrine intraveineuse sur le pouls et la température de la peau, au cours d'essais pratiqués sur 25 sujets (pouls digital et température de la peau des orteils) avant et après injection de Protovératrines à dose suffisante pour amener une chute de la tension artérielle de 30 %. Ils ont montré qu'il y avait corrélation entre ces modifications (le pouls ralentit et la température locale diminue) et la chute de la tension artérielle.

Au terme de cette vue d'ensemble sur l'étude expérimentale des Protovératrines, il nous paraît opportun de placer ici le résumé des remarquables expériences de G. Nahas [87], qui a étudié l'influence de diverses drogues hypotensives sur la tension artérielle du chien vagotomisé. Ainsi une tension artérielle moyenne variant entre 70 et 90 mm de Hg oscille après vagotomie bilatérale entre 100 et 130 mm de Hg. Avant chaque expérience, l'animal était anesthésié au Nembutal. L'enregistrement de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire et du tracé électro-cardiographique se faisait sur un photokymographe. On procédait ensuite à l'administration de la drogue hypotensive au moyen d'une dose unique en perfusion intraveineuse dans 20 cm^3 de solution saline isotonique pendant dix minutes. La dose administrée correspondait à celle recommandée pour l'usage

clinique, afin d'obtenir une chute tensionnelle sensible. Les différents enregistrements prouvent que l'action produite par les Protovératrines est plus importante que celle des di-hydro-alcaloïdes de l'ergot ou de l'hydrazino-phtalazine employés dans les mêmes conditions. Nahas observe que les Protovératrines produisent une chute tensionnelle importante. Cette chute commence dès la dixième minute et, à la vingtième minute, elle est de l'ordre de 60 %.

La pression artérielle est abaissée pendant plus d'une heure, après quoi on remarque une ascension lente, mais cette hypotension n'est que lentement réversible.

La fréquence cardiaque est d'abord diminuée et suit la chute tensionnelle. Après que cette dernière a atteint la valeur la plus basse, la fréquence cardiaque tend à s'accélérer.

La respiration est également déprimée pendant la première heure qui suit l'injection des Protovératrines.

Enfin des changements électro-cardiographiques se manifestent après vingt minutes. On note des extrasystoles, puis une tachycardie ventriculaire. L'injection d'un milligramme d'adrénaline, qui produisit une poussée tensionnelle considérable, fit disparaître cette tachycardie ventriculaire.

La confrontation des différents enregistrements correspondant à ces médicaments est particulièrement intéressante, notamment celui ayant trait à l'influence des Protovératrines à la fois sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire du chien vagotomisé.

L'expérimentation animale a permis de constater en définitive qu'à doses convenables les Protovératrines se bornent surtout à abaisser la tension artérielle et à ralentir le cœur. A doses excessives, elles peuvent provoquer des vomissements. Ceci est important à retenir pour la conduite d'un traitement efficace.

CHAPITRE V

ESSAIS CLINIQUES

En 1949, Stutzman, Maison, Kusserow [106], annonçant la découverte d'un nouvel extrait du *Veratrum* : le Vériloïde, composé en majeure partie de Protovératrine, déclarent que ce corps « hautement efficace » mérite des essais en clinique humaine. Par la suite, les extraits de *Veratrum* furent largement employés, surtout aux U.S.A. Des nombreux travaux publiés se dégage l'impression première d'une certaine confusion. L'isolement des Protovératrines devait enfin normaliser l'utilisation de produits actifs certes, mais trop variés et encore beaucoup trop toxiques. Nous citerons les principales observations publiées, les conclusions sont sensiblement les mêmes.

Wilkins, Stanton et Freis [116] ont rapporté avoir suivi les effets du Vertavis et du Vériloïde chez de nombreux sujets pendant des périodes allant jusqu'à 5 mois. Il s'est produit une chute de la tension artérielle dans 80 % des cas.

Avec le Vertavis, essayé chez 34 malades, la baisse de la maxima fut de 50 mm ou plus dans 11 % des cas, de 20 mm ou plus dans 41 % des cas.

Avec le Vériloïde, la chute fut de 50 mm ou plus dans 30 % des cas, de 20 mm ou plus dans 70 % des cas.

Aussi bien avec le Vertavis qu'avec le Vériloïde, la minima s'est abaissée de 30 mm ou plus dans 30 % des cas, et de 20 mm ou plus dans 70 % des cas. Les troubles fonctionnels se sont amendés parallèlement, et parfois les lésions rétiniennes ont régressé. L'action des extraits totaux se fait sentir au bout d'une demi-heure après l'absorption, passe

par un maximum à la deuxième heure et diminue en 5 à 8 heures. Il est donc utile de prescrire une dose toutes les 6 heures environ. Toutefois, au bout d'un certain temps, l'efficacité du médicament s'atténue, et il est nécessaire d'augmenter la posologie pour conserver le même effet. Les dosages doivent être ajustés au patient et parfois même réduits pour éviter les réactions secondaires fréquentes : nausées, vomissements, lipothymies. Dans ces conditions, la drogue, pour être active, reste difficile à manier. Wilkins n'en conclut pas moins que les réactions toxiques sont plus faibles qu'avec n'importe quelle autre préparation jusqu'alors employée.

Le début de cette expérimentation s'est effectué en premier lieu à l'aide de préparations injectables.

C'est à Meilman et Krayer [75], dont on retrouve sans cesse les noms, que l'on doit les essais cliniques les plus remarquables, à partir des extraits alcaloïdaux du *Veratrum viride* d'abord, puis du *Veratrum album* et des Protovératrines par la suite, au cours de la période qui va de 1949 à nos jours.

A. — Les préparations injectables.

Meilman et Krayer [74], en 1949, ont administré des extraits alcaloïdaux du *Veratrum viride* à 26 patients par voie veineuse. Ils tâtèrent leur susceptibilité et trouvèrent qu'il fallait injecter 1 à 3 mg par kilo de poids pour obtenir un effet hypotenseur croissant avec la dose. La chute tensionnelle survient au bout de 10 à 15 minutes et se prolonge pendant 1 heure 1/2 à 3 heures. Pour une dose de 2 mg par kilo de poids corporel, elle est de 60 à 100 mm pour la maxima, de 30 à 40 mm pour la minima. Il se produit parallèlement une bradycardie que l'on peut combattre par l'atropine. Mais ces injections provoquent souvent des incidents : sensation de chaleur diffuse, étourdissements, sensations angineuses et nausées, si l'on élève la dose. Enfin si, dans

certains cas, l'électro-cardiogramme s'améliore, dans d'autres, avec des doses de 2 à 3 mg par kilo, surviennent des arythmies, des blocs de branches. Il s'agissait, bien entendu, des premières préparations d'alcaloïdes totaux, insuffisamment purifiés et extraits du *Veratrum viride*.

Shapiro et Ferris [99] administrèrent les alcaloïdes du *Veratrum* par voie intraveineuse chez des sujets normaux et hypertendus. Ils notèrent une dépression circulatoire nette chez les sujets des deux groupes (38 hypertendus et 10 sujets normaux). Les réponses individuelles ont été très variables. Aucun signe de développement d'une tolérance accrue en cas de traitements prolongés. L'efficacité est donc manifeste, mais nécessite des tâtonnements pour trouver la dose la meilleure selon les sujets.

Stearns et Ellis [104] ont fait des essais cliniques par goutte à goutte intraveineux d'une solution standard de Protovératrines, dans le traitement de la crise d'hypertension chez 25 malades. Ils concluent à une chute de la tension artérielle supérieure à 30 mm pour la systolique et à 20 mm pour la diastolique. Cette pratique est dépourvue de danger, et le traitement continué *per os* maintient l'hypotension.

Moyer et Miller [85] traitant par perfusion veineuse 27 malades atteints d'hypertension maligne, au moyen d'une solution de Protovératrines A et B ont observé une chute de la tension artérielle dans tous les cas. 17 malades ayant reçu ce traitemeent pendant de longues périodes le supportèrent sans manifester de signes d'intolérance notoires; il n'y eut que très peu de nausées et de vomissements.

Finnerty [31], comparant les doses hypotensives et émétiques des extraits de *Veratrum* chez l'homme devait constater que l'administration lente par voie intraveineuse est peu émétisante.

Green et Davolos [42] ont fait des essais sur 30 sujets hypertendus, au moyen d'injections intramusculaires d'une suspension de Protovératrines dans l'huile. La chute de la tension artérielle est plus lente et plus faible, mais plus

durable que par la voie intraveineuse; cependant, à l'inverse de cette dernière, elle peut causer quelques effets désagréables.

Moyer et Johnson [84] ont également vérifié l'action hypotensive de ces alcaloïdes par voie intramusculaire. Les doses initiales de 0,6 mg peuvent être augmentées de 0,2 mg à 6 heures d'intervalle. L'hypotension obtenue peut être ainsi maintenue, surtout dans les urgences hypertensives. Il faut néanmoins tenir compte des susceptibilités individuelles.

Meilman et Kreyer [75], en 1952, étudiant la dose réponse de Protovératrine dans l'hypertension, observent qu'une bonne réponse hypotensive est obtenue avec des doses de 1,6 à 1,9 microgramme par kilo de poids corporel. L'alcaloïde cristallisé peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. Ce n'est qu'à doses excessives que surviennent les nausées et les vomissements.

Meilman [76] devait étendre le champ d'application des préparations injectables au traitement de l'éclampsie. Il traita 10 cas de pré-éclampsie sévère et 6 cas d'éclampsie par des injections sous-cutanées de Protovératrine. Les céphalées, scotomes, douleurs épigastriques, convulsions, ainsi que l'hypertension, ont été promptement contrôlées.

Von Kaser [109] en Suisse reconnaît que le traitement des toxicoses gravidiques hypertensives par la Protovératrine donne des résultats excellents tant par voie intraveineuse que intramusculaire; aucune mortalité chez la femme (8 % jadis) et 6,9 % de mortalité chez l'enfant (30 % jadis).

Kauntze et Trounce [63], Bairt et Assali [5], Kaplan et Assali [61] étudiant l'influence des Protovératrines dans les toxémies gravidiques, apportent les mêmes conclusions, à savoir l'influence primordiale des Protovératrines dans l'éclampsie, surtout par voie injectable.

Nous terminerons cette action des préparations injectables sur l'éclampsie, en citant les observations de Finnerty et Fuchs, qui se plaisent à souligner que le traitement des toxémies graves par le *Veratrum* est supérieur à celui que donnent les barbituriques ou le sulfate de Mg.

Sur 308 cas, les résultats ont été excellents dans 241 cas (78 %), bons dans 50 cas (17 %), moyens dans 11 cas (3 %), pauvres dans 6 cas (2 %). Les chutes moyennes de pression diastoliques furent de 23 mm de Hg à 18 mm de Hg.

Mais si l'efficacité de ces préparations convenait essentiellement aux formes sévères de l'hypertension artérielle (hypertension maligne, poussées hypertensives, toxémies gravidiques), il était évident que les effets dépressifs obtenus étaient beaucoup trop courts pour présenter un intérêt pratique. Enfin, comme il s'agissait souvent de préparations plus ou moins purifiées, et non de solutions parfaitement tamponnées et isotoniques de Protovératrines, ces produits restaient délicats à manier en raison des accidents qu'ils pouvaient déterminer. C'est ce qu'ont montré : Assali et coll. [2]; Barrow et coll. [6]; Coe et coll. [15]), Crumpton et coll. [17, 18]; Currens [19], Faust [30], Elek et coll. [28], Freis et coll. [37, 38, 39, 40], Gropper et coll. [43], Johnson et coll. [59], Josephs [60], Kauntze et Trounce [63], Kœnigsberg [65], Lovejoy et coll. [70], Mc Nair et coll. [86], Meilman et coll. [74, 75], Merrit [78], Mills et coll. [80], Sikes et coll. [100], Smirk [102], Stutzman et coll. [105, 106], Wilkins et coll. [115, 116, 117, 118, 119].

Il était donc devenu important de trouver une forme médicamenteuse pouvant être administrée *per os* aussi indispensable à l'hypertendu que la digitale peut l'être à l'asystolique. L'obtention de cette forme, qui allait permettre un traitement continu et inoffensif de l'hypertension, est une acquisition récente. Ce n'est que dans le courant de l'année 1953 que sont apparues dans le commerce américain les premières préparations de Protovératrines sous forme de comprimés.

B. — **Les préparations *per os*.**

La firme Pittman-Moore [57] annonce le Veralba, sous forme de comprimés non dragéifiés contenant 0,2 à 0,5 mg de Protovératrines A et B en juillet 1953.

En août 1953, la firme Lilly [58] annonce le maléate de Protovératrine, sous forme de comprimés fractionnables à 0,5 mg, des sels maléiques cristallisés des Protovératrines A et B à partir du *Veratrum album*.

Les indications en sont le traitement de toutes les hypertensions : essentielles, malignes, associées ou non à une toxémie gravidique, à un œdème pulmonaire, a une défaillance cardiaque, à une néphrite aiguë ou chronique, à une pyélonéphrite. Les dyspnées cardiaques, nocturnes ou paroxystiques sont améliorées, ainsi que les céphalées de l'hypertension.

La posologie, les indications et les résultats de ces traitements ont été codifiés par divers auteurs, au premier rang desquels il faut citer Hoobler et ses collaborateurs [49, 51, 52, 53, 54]. Passant en revue les divers traitements de l'hypertension, ils insistent particulièrement sur les Protovératrines, substances « hautement efficaces » *per os* dans les traitements prolongés de malades hypertendus sévères de toutes étiologies.

— Il faut donner d'abord une forte dose (0,5 mg à 1,5 mg) après le petit déjeuner.
— Faire suivre par une petite dose : 0,25 mg, à 10 heures.
— Puis donner une seconde dose de 0,25 mg après le repas de midi.

Par cette méthode de cure, les chutes de pression artérielle persistent 6 à 8 heures, sans nausées ni vomissements. Les Protovératrines sont supérieures aux dérivés du *Veratrum viride*, qui sont trop vite et trop souvent émétisants. Cette action, d'après Hoobler, est surtout utile dans les défaillances du ventricule gauche. On constate en même temps la restauration de la vision, la suppression des céphalées et l'amélioration de l'encéphalopathie. Ces effets sont en outre fort intéressants chez les malades où les cures chirurgicales ou diététiques sont inefficaces ou inapplicables.

Salva et Tarrida [95, 96], à Barcelone, préparaient de leur côté une fraction d'alcaloïdes purifiés du *Veratrum album* constituée par de la Protovératrine mélangée à une petite quantité de Germérine et autres alcaloïdes, qu'ils dénommèrent fraction S. 73. Les auteurs ont traité 150 hypertendus réfractaires à toutes les thérapeutiques antérieures. Ils démontrèrent :

— l'efficacité du traitement;
— la possibilité d'adapter la dose individuelle à la réaction du malade au médicament;
— la bonne tolérance et l'absence totale d'accidents hypotensifs.

Pour Salva et Tarrida, l'action hypotensive se manifeste une heure après l'ingestion et dure 6 à 8 heures. Ils prescrivirent donc 3 comprimés par jour. Ils ont obtenu une amélioration subjective avec baisse de tension dans 60 % des cas, une amélioration subjective sans baisse de tension dans 5 % des cas, et une baisse de tension sans amélioration subjective dans 2 % des cas. Les auteurs soulignent la bonne tolérance des malades, qui ne présentèrent que quelques troubles digestifs dans 4 % des cas seulement, ce qui, disent-ils, offre un contraste avec le pourcentage élevé d'intolérances produites par les alcaloïdes du *Veratrum viride*.

Botas et Barbon [14] ont utilisé la même préparation que Salva et Tarrida, leurs conclusions sont les mêmes.

Ainsi, avec les Protovératrines cristallisées A et B obtenues à l'état pur, on avait un produit dix fois plus puissant que les substances employées jadis et infiniment plus maniable. Cette découverte, selon les auteurs, venait rénover le traitement de toutes les hypertensions, en amendant les symptômes sévères, ne provoquant aucune accoutumance malgré des cures prolongées, permettant de maintenir jour après jour une tension normale. Le facteur de sûreté consiste en l'apparition de nausées et de vomissements aux doses excessives.

Le Congrès de l'American Heart Association, les éditoriaux

du *Drug Trade News* [26], du *Pharmacy international* [25], de la *Revista Brasilera de Medicina* [27]; les travaux et les observations de Idson [56], Michael [79], Salva et Tarrida [95, 96], Delachaux [22], tant aux U. S. A. que dans divers pays étrangers, ont souligné avec insistance l'intérêt de ces corps. Faisant des revues d'ensemble sur les divers médicaments de l'hypertension, les auteurs s'accordent pour donner aux Protovératrines une place de choix, sinon la primauté, et signalent leur avenir plein de promesses.

En France, des articles plus modérés ont paru sur les Protovératrines. Ce sont ceux de : de Boislambert [10], du professeur Aubertin [3], de Millot et Cagnat [81], de Tricot, Rosza et de Boislambert [108]. Ces derniers ont traité 20 malades (7 à titre ambulatoire, 13 à titre hospitalier). D'une façon générale, les différents auteurs ont conclu à l'efficacité certaine du produit, en faisant cependant quelques réserves :

— d'une part, sur l'efficacité du produit, qui, pour être actif, doit être employé à des doses nauséeuses, disent-ils;

— d'autre part, sur le problème même du traitement étiologique et pathogénique de l'hypertension, qui n'est pas résolu;

— enfin, ils se gardent de fournir des conclusions quant aux résultats éloignés, faute d'un recul suffisant dans le temps.

*
* *

Dans cette première partie, au cours de la progression du texte, nous avons parfois cité certains passages des articles du Professeur Aubertin, de Tricot, Rosza et de Boislambert. Il nous était difficile de faire autrement, les références bibliographiques demeurant les mêmes pour tous.

Nous tenons à dire aussi que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Brun et au Service de documentation des Laboratoires Roussel une partie importante de notre bibliographie.

DEUXIÈME PARTIE

NOTRE ÉTUDE PERSONNELLE

CHAPITRE PREMIER

DE L'IMPORTANCE DE CERTAINES CONSIDERATIONS GENERALES AVANT DE COMMENCER TOUT TRAITEMENT HYPOTENSEUR

Avant de traiter un hypertendu, il importe avant tout de savoir si ce dernier est réellement hypertendu et aussi quelle forme d'hypertension il faudra combattre.

Les faux hypertendus (anxieux, instables, hyper-émotifs, neuro-endocriniens) sont en effet beaucoup trop souvent considérés à l'occasion d'examens trop sommaires comme des hypertendus réels. Ne l'étant pas en réalité, ils fourniront d'excellentes réponses aux médicaments hypotenseurs de type sédatif, qui, ayant amélioré le malade presque aussi bien que le gardénal ou le repos, auront à leur actif de magnifiques résultats.

Il est tout aussi important de connaître la forme de l'hypertension que nous voulons traiter. Et, puisqu'il s'agit dans notre étude d'hypertendus essentiels, il apparaît primordial de mesurer la répercussion somatique et l'atteinte lésionnelle occasionnée par l'hypertension au cours d'un examen général approfondi.

S'il est vrai alors que le malade que nous allons traiter

est un hypertendu réel, quelques notions complémentaires nous paraissent encore capitales à retenir :

1° Un hypotenseur ne peut améliorer objectivement le malade que si le chiffre de la tension artérielle constitue en lui-même un danger immédiat à plus ou moins longue échéance. Bien qu'il n'existe pas une corrélation absolue entre l'importance des chiffres tensionnels et les caractères de gravité ou d'évolution de la maladie, il n'en est pas moins certain, d'une façon générale, que l'hypertension est d'autant plus grave que son niveau est plus élevé. Cela est souvent vrai pour la pression systolique, mais c'est pratiquement toujours la règle pour la pression diastolique, qui mesure le degré des résistances périphériques. En effet, on considère que le chiffre de la pression diastolique est un signe assez fidèle de l'évolution de la maladie. L'hypertension reste modérée ou bénigne lorsqu'elle ne dépasse pas 11 à 12 pour la minima. Elle prend une forme plus sévère lorsque la minima atteint ou dépasse 12. Enfin, elle présente un aspect nettement évolutif et même malin lorsque la diastolique égale ou dépasse 14 cm.

Le véritable traitement, ou plus exactement l'efficacité d'un traitement hypertensif, est reconnu lorsque ce dernier abaisse substantiellement les pressions systoliques et surtout diastoliques du patient. On peut dire qu'un résultat appréciable a été obtenu lorsque la pression systolique baisse de 3 à 4 cm et la pression diastolique de 2 cm. La solution la plus parfaite consisterait évidemment à obtenir une baisse qui soit suffisante sans être excessive et qui se prolonge dans la durée.

2° La gravité ultérieure d'une hypertension n'est pas forcément soumise au caractère élevé des chiffres tensionnels.

Très communément, le médecin se trouve en présence de sujets âgés de 65 à 75 ans, par exemple, présentant une hypertension artérielle franche, parfois élevée (24-12), qui date de longtemps et qui est souvent bien tolérée. Avant de

traiter, il faut savoir si le traitement est utile. Cette conclusion ne peut être portée qu'à l'aide d'un examen complet se basant avant tout sur l'étude du cœur, de la fonction rénale et du fond d'œil. Ce bilan complet et systématique n'est que trop souvent abandonné par de nombreux médecins « prescripteurs automatiques de drogues hypotensives ». Au terme de ce bilan, 8 fois sur 10 il s'agit d'hypertensions artérielles essentielles, fixées, non évolutives, qui ne sont pas appelées à modifier d'une façon significative la vie de ces malades. Il convient plutôt, de les laisser en paix et de respecter leur hypertension en s'abstenant, sauf dans les cas de formes évolutives, de les soumettre à un traitement trop actif. En effet, la chute de tension occasionnée peut être responsable d'un ramollissement cérébral, d'un infarctus du myocarde ou d'une mort subite.

3° Enfin, le but à atteindre et la conduite à tenir ne sont pas les mêmes dans les différentes formes d'hypertension.

Si les causes sont à chercher et si possible à traiter, tout se complique lorsque nous abordons le traitement de la maladie hypertensive d'étiologie et de pathogénie obscures. Il nous restait à dire qu'à partir du moment où nous avons décidé de faire baisser les chiffres tensionnels, fallait-il encore nous persuader nous-même qu'il pouvait être dangereux de ne borner notre action qu'à cela. Nous devons encore conserver une forme de prudence telle qu'elle implique le ménagement de cette réaction d'auto-défense que le système cardio-circulatoire exprime par ce que nous appelons l'hypertension. En effet, cette réaction n'est rien d'autre qu'un processus logique de défense de ce même système cardio-circulatoire à une somme infiniment nuancée d'influences perturbatrices.

Nous devons toujours garder présent en nous-même cet esprit de non-intervention, qui doit parfois s'imposer, et réprimer la tentation que nous avons de faire « chuter » un chiffre tensionnel trop élevé, lorsque l'hypertension n'exprime qu'une réaction de défense naturelle, qui ne dépasse pas son but et ne menace pas la vie de l'individu.

CHAPITRE II

DU CHOIX DE NOS MALADES

Nous avons traité en tout une vingtaine de malades. Mais nous ne citerons que 14 observations, qui se présentent de la façon suivante :

— 10 concernent des malades de nos anciens services de l'Hôpital psychiatrique de Naugeat. Ces observations, numérotées de I à X, retiendront particulièrement notre attention. En effet, il s'agit d'hypertendus ayant subi dans l'ensemble un traitement supérieur à 200 jours, et pour lesquels nous avons procédé à des examens complets. Nous les avons choisis parmi les hypertendus réels d'une collectivité de 1.600 personnes, ne retenant pour notre expérimentation que les plus dociles, les plus compréhensifs, en un mot ceux qui ont bien voulu se prêter à nos exigences et aux désagréments que leur ont occasionnés les très nombreux examens nécessaires. Nous nous permettons de faire remarquer que ces dix observations conservent à nos yeux une valeur indiscutable, car il eût été bien difficile dans la pratique d'une clientèle normale d'obtenir de patients ordinaires la soumission et la bonne volonté que les nôtres nous ont témoignées (les examens de F. O. notamment ont été effectués 4 à 5 fois pour chaque malade, et les T. A. R. prises autant de fois à chaque examen). Nous tenons à leur manifester, en écrivant ces lignes, notre reconnaissance la plus sincère.

— 4 autres observations concernent des hypertendus que nous avons pu voir ou traiter en clientèle à l'occasion de nos remplacements. Nous ne les citerons que pour mémoire, étant donné la pauvreté manifeste des examens généraux, l'irrégularité et le temps trop court pendant lequel ces traitements ont été suivis.

Fidèles aux considérations générales dont nous avons parlé dans le chapitre précédent :

1° Nous nous sommes astreint à choisir seulement des hypertendus réels.

On a coutume de considérer comme hypertendu tout sujet chez lequel, au bout de 15 minutes de repos en position couchée, on trouve au bras, avec l'appareil de Pachon-Gallavardin, après deux ou trois prises, une maxima supérieure à 16 et une minima supérieure à 9. Avec l'appareil de Vaquez-Laubry, les minima sont en général du même ordre; mais les maxima sont souvent plus faibles. S'il est vrai que le plus important de ces deux chiffres est la minima, qui représente la charge permanente des artères, c'est à elle que nous avons attaché le plus d'importance dans le choix de nos malades :

— Toutes nos pressions diastoliques initiales étaient égales ou supérieures à 12.

— Toutes nos tensions, dans la mesure du possible, ont toujours été prises dans les conditions de repos et de relaxation nécessaires.

2° Si nos malades hospitalisés étaient en même temps des malades mentaux, présentant dans quelques cas un fond certain d'anxiété, d'émotivité, d'hypocondrie, en aucune façon ils ne pouvaient être assimilés à de faux hypertendus (ni le repos ni les sédatifs auxquels ils sont soumis d'une façon courante n'avaient apporté d'amélioration sur leur tension artérielle).

3° Nous nous sommes assuré de l'utilité qu'il y avait à entreprendre un traitement hypotenseur.

Nous avons évité de choisir nos malades là où pouvait coexister une athérosclérose et une hypertension. Si quelques-uns de nos malades étaient un peu âgés, nous avons cru bon d'intervenir en conservant la prudence qui s'imposait devant l'aspect évolutif de la maladie (élévation de la T.A.R. en particulier) et en adaptant chaque malade à ses nouveaux chiffres tensionnels à l'aide de doses lentement progressives et toujours modérées.

CHAPITRE III

LA CATEGORISATION DE NOS OBSERVATIONS

Sur les 10 observations ayant trait à nos malades hospitalisés régulièrement suivis et soumis à un traitement prolongé, nous distinguerons deux catégories : première et deuxième catégories.

Enfin, 4 observations concernant des malades traités à titre ambulatoire feront l'objet d'une troisième catégorie.

Première catégorie.

Elle comprend 6 observations concernant des hypertensions essentielles, à forme de départ bénigne (obs. I, II, III, IV, V et VI), car elles sont restées longtemps bien supportées. Mais, au début de notre étude, elles étaient en voie d'évolution vers des formes plus sévères. En effet, ces malades, dont nous possédons les dossiers médicaux depuis plusieurs années, présentaient :

— une T.A. en hausse progressive, les chiffres atteignant 22-23 ou plus, pour la maxima, et 12, ou plus, pour la minima;

— dans le fond d'œil existaient des lésions évoquant au moins le stade 2 de Wagener et Keith;

— la T.A.R. était élevée, comprise entre 65 et 70 mm. Sauf dans un cas (obs. II), T.A.R. : 50 à 55);

— dans les urines, sauf dans un cas (obs. V), on notait la présence d'albuminurie;

— les troubles subjectifs étaient fréquents dans presque tous les cas : céphalées, bourdonnements d'oreilles, troubles visuels, essoufflement à l'effort;

— le cœur gauche, dans un cas sur deux, manifestait des signes de surcharge.

Il ne s'agissait pas encore de la grande hypertension, hypertension maligne que l'on voit souvent chez des sujets encore jeunes, mais de formes en voie certaine d'évolution ayant nettement dépassé le cadre d'une affection bénigne ou labile, non calmées par le repos et les sédatifs habituels, susceptibles, d'un moment à l'autre d'aboutir aux accidents classiques : cardiaques, nerveux ou rénaux, qui font partie du lot habituel des complications hypertensives.

Deuxième catégorie.

Elle comprend 4 observations concernant des hypertensions essentielles à forme grave présentant des caractères de malignité (obs. VII, VIII, IX et X). En effet, il s'agissait :

— de sujets pâles, présentant une pression diastolique élevée, minima égale ou supérieure à 14 cm.;

— la T.A.R. était très élevée, égale ou supérieure à 75 mm. Dans le fond d'œil, existaient des lésions évoquant les stades 3 et 4 de Wagener et Keith : œdème papillaire et hémorragies (obs. IX et X);

— dans les urines : albuminurie et parfois hématies et cylindres (obs. VIII et X);

— épreuves rénales perturbées;

— accidents vasculaires et neurologiques.

Il s'agissait donc d'hypertendus particulièrement sévères ayant résisté à tous les traitements entrepris jusqu'alors.

Troisième catégorie.

Concernant les observations XI, XII, XIII et XIV, pour lesquelles nous avons réussi à obtenir quelques examens. Elles figureront seulement à titre de tableau. Il s'agissait d'hypertensions essentielles à forme bénigne :

— minima inférieure ou égale à 12;

— fond d'œil normal;

— T.A.R. inférieure à 65;

— traces d'albumine dans l'urine, sauf dans un cas (obs. XIV);

— épreuves fonctionnelles normales;

— absence de troubles cardiaques;

— quelques troubles subjectifs intermittents.

En somme, il s'agissait d'hypertensions bien tolérées, n'ayant apporté jusqu'alors aucun trouble notable dans la vie courante de ces malades.

CHAPITRE IV

RESUME DE NOS OBSERVATIONS

Première catégorie.

Observation I.

Mme E..., 70 ans.

Troubles mentaux anciens de type psychasthénique.

Hypertension essentielle traitée depuis longtemps, non améliorée par le régime ni par aucun traitement; en évolution. T.A. habituelle : 24-13. Crises de tachycardie paroxystiques à forme sinusale, avec extra-systoles. Elévations tensionnelles transitoires. Troubles subjectifs : céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges, scintillements et mouchès volantes. Troubles vaso-moteurs et circulatoires. Absence d'artériosclérose notoire. Io 7.

20 *octobre* 1954, *examens :*

T.A., 24-13; T.A.R. O.D., 70; T.A.R., O.G., 65.

F.O. : Papilles normales; artères grêles et brillantes, avec un reflet cuivré, assez régulières de calibre; ni hémorragie, ni exsudat.

Urée sanguine, 0,45. Albumine, traces. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 70 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 20 octobre 1954.

Posologie employée :

1/2 comp. matin, midi, soir, pendant 4 jours (soit 1 comp. 1/2 par jour).

1 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir, pendant 4 jours (soit 2 comp. par jour).

Puis 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 le soir (soit 2 comp. 1/2).

Deux jours après le début du traitement, la T.A. passe de 24-13 à 20-11.

Quatre jours après, la T.A. passe de 24-13 à 17-8.

Elle se maintient aux environs de ce chiffre pendant deux mois, malgré une interruption de traitement de 15 jours.

Le 20 décembre 1954, nous donnons : 2 comp. matin, 1 midi, 1 soir (soit 4 comp.). La T.A. tombe à 15-8; 14-7.

Nous diminuons à nouveau notre posologie, pour reprendre celle qui, comme nous le verrons, par la suite, nous paraît la mieux adaptée aux hypertensions modérées, c'est-à-dire : 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir. La T.A. remonte à 16-8; 17-8.

Notre malade est ainsi traitée jusqu'au 20 septembre 1955, c'est-à-dire pendant onze mois d'une façon continue. Elle n'a jamais présenté les moindres signes d'intolérance. Absence de crise de tachycardie paroxystique pendant cette période.

Le 20 septembre 1955, les différents examens donnent :

T.A., 15-7. T.A.R. O.D., 30; T.A.R. O.G., 30.

F.O. : Papilles normales; artères de calibre sensiblement normal, avec une très légère exagération du reflet artériel. Pas d'arrégularité de calibre, si ce n'est au niveau de l'artère nasale supérieure de l'œil gauche, au voisinage de la papille, où un anneau de périartérite donne l'impression d'un rétrécissement très localisé.

Urée, 0,45. Urée urinaire, 5 g 40. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 74 %. Constante d'Amblard, 0,088.

Depuis le 20 septembre 1955, la malade ne reçoit plus de traitement qu'une semaine sur deux (1 comp. matin, 1 à midi, 1 soir).

Le 21 novembre 1955, T.A., 16-8.

Durée totale du traitement, 400 jours.

Observation II.

Mme B..., 70 ans.

Syndrome mélancolique cyclique, à forme obsessionnelle, axé sur un sifflement rythmique de l'oreille gauche avec anxiété. Hypertension essentielle évolutive, non améliorée par les traitements antérieurs.

T.A. habituelle, 23-12.

A la scopie, augmentation de volume du ventricule gauche et du calibre de l'aorte.

Troubles subjectifs importants : céphalées, bourdonnements et sifflements d'oreilles, à prédominance gauche; vertiges.

Absence de lésions organiques au niveau de l'oreille interne.

Une artériographie pratiquée n'a montré aucune anomalie vasculaire.

Absence d'artériosclérose.

Io, 7.

20 *octobre* 1954, *examens :*

T.A., 23-12; T.A.R. O.D., 50; T.A.R. O.G., 55.

F.O. : Papilles normales; artères normales; signes du croisement.

Urée, 0,38. Albumine, traces. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 70 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 20 octobre 1954.

Posologie employée :

1/2 comp. matin, midi, soir, pendant 4 jours (soit 1 comp. 1/2).

Puis 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 le soir pendant 1 semaine (soit 2 comp. 1/2).

Puis 2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir (soit 3 comp.).

Trois jours après le début du traitement, la T.A. passe de 23-12 à 19-9. Dix jours après, elle est à 16-8. Elle se maintient sensiblement à ce chiffre jusqu'au 1er décembre 1954. A ce moment-là, nous supprimons tout traitement, afin d'observer les chiffres tensionnels.

Contrairement au cas précédent, cette interruption fait remonter la T.A. à 23-10. Le 10 décembre, nous reprenons le traitement avec la dernière dose (2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir). La T.A. baisse alors à 16-8, 15-7, et se maintient ainsi jusqu'en février 1955. A titre d'essai, nous supprimons la dose de midi (1/2 comp. pendant tout le mois). Il en résulte une augmentation sensible de la systolique, qui passe de 16 à 18 cm, et de la diastolique, qui passe de 8 à 9,5 cm.

Le 1er mars, nous adoptons à nouveau le système des 3 prises (1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 le soir, soit 2 comp. 1/2). La T.A. s'établit à nouveau aux environs de 18-8, 17-8.

Par la suite, nous avons même diminué la dose journalière

(1 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir, soit 2 comp.), sans que la T.A. subisse de modifications appréciables.

En juillet 1955, nous avons équilibré la T.A. de notre malade à 16-8 avec une dose de 1 comp. matin, midi, soir (soit 3 comp. en tout), et ceci jusqu'au 20 octobre 1955.

Notre malade a été ainsi traitée pendant onze mois d'une façon continue, sans manifester aucun signe d'intolérance.

20 *septembre* 1955, *examens :*

T.A., 16-8; T.A.R. O.D., 20; T.A.R. O.G., 25.

F.O. : Papilles normales; artères normales; signes du croisement modérés.

Urée sanguine, 0,39. Urée urinaire, 6 g. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 70 %. Constante d'Ambard, 0,089.

Depuis le 20 septembre 1955, la malade reçoit le traitement une semaine sur deux (1 comp. à chaque repas).

Le 21 septembre 1955, T.A., 15-8.

Durée totale du traitement, 400 jours.

Observation III.

Mme Sd..., 47 ans.

Syndrome mélancolique avec asthénie.

Hypertension essentielle évolutive d'apparition récente. T.A. habituelle 22-12.

Troubles fonctionnels importants : céphalée occipitale, étourdissements, bourdonnements d'oreilles.

En scopie, ventricule gauche augmenté de volume.

14 *mars* 1955, *examens :*

T.A., 22-12. T.A.R. O.D.G., 65.

F.O. : Papilles normales; vaisseaux un peu grêles; ni hémorragie, ni exsudat.

Urée, 0,35. Albumine, traces. Hématies et cylindres, 0. *Traitement* par les Protovératrines commencé le 14 mars 1955.

Posologie employée :

Dès le premier jour, on donne 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp. 1/2).

Trois jours après, la T.A. s'abaisse de 22-12 à 18-8,5 et descend lentement jusqu'à 16-8 dans la semaine qui suit.

Deux mois après le début du traitement, devant une T.A. parfaitement équilibrée à 16-8, nous diminuons la dose du matin de 1/2 comp., soit 1 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir.

La T.A. remonte progressivement en 15 jours, à 18-8 (8 juin 1955).

Nous ne changeons pas notre posologie, et 3 semaines après la T.A. redescend à 16-8; elle ne changera plus par la suite.

Au deuxième mois du traitement (14 mai 1955) s'était produit une amélioration très importante des troubles subjectifs. La malade quitte le service le 6 septembre 1955 et reprend son activité antérieure.

A cette date, les différents examens donnent :

T.A., 16-8; T.A.R. O.D., 45; T.A.R. O.G., 40.

F.O. : Papilles normales, artères normales, pas d'hémorragie, ni d'exsudat.

Urée sanguine, 0,30, Albumine, traces. Cylindres et hématies, 0.

Durée totale du traitement, 172 jours.

Nous avons eu l'occasion de revoir la malade 1 mois après sa sortie en l'absence de tout traitement, sa T.A. était alors à 17-9.

Observation IV.

Mme B. L..., 53 ans.

Syndrome dépressif mélancolique.

Hypertension essentielle évolutive;

T.A. habituelle, 22-12, 21-12,5.

Ménopause à 35 ans.

Troubles subjectifs, vertiges, céphalées, etc.

Absence de retentissement cardiaque.

14 *mars* 1955, *examens* :

T.A., 21-12,5; T.A.R. O.D., 65; T.A.R. O.G., 60.

F.O. : Papilles normales; artères grêles sans irrégularités nota-

bles de calibre; signes du croisement; foyers de capillarose groupés dans le territoire des vaisseaux temporaux supérieurs, surtout à gauche; quelques foyers de capillarose également dans la région interpapillo-maculaire, au voisinage de la papille, tant à droite qu'à gauche; pas d'hémorragie, ni d'exsudat.

Urée sanguine, 0,32. Albumine, traces, Hématies et cylindres, 0.

Traitement par les Protovératrines commencé le 14 mars 1955.

Pendant les 6 mois de traitement, nous avons toujours conservé la même posologie : 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 le soir (soit 2 comp. 1/2 par jour).

Quatre jours après le début du traitement, la T.A. était à 19-9.

Quinze jours après, elle s'est fixée aux environs de 16,5-8, 17-8, elle ne changera plus dans les mois à venir.

Cette dose pratiquement basse n'a jamais entraîné la moindre nausée.

14 *septembre* 1955, *examens* :

T.A., 17-8; T.A.R. O.D., 35; T.A.R. O.G., 30.

F.O. : Papilles normales; artères assez grêles, régulières; ébauches de signes du croisement; on retrouve des foyers de capillarose de l'examen précédent; pas d'hémorragie, ni d'exsudat.

Urine : Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. Urée sanguine, 0,35.

La malade, guérie des troubles mentaux qui avait motivé son placement, très améliorée, quitte le service et reprend son activité professionnelle.

Durée totale du traitement, 180 jours.

Observation V.

Mme B. V..., 60 ans.

Idées délirantes de persécution.

Hypertension essentielle évolutive. T.A. habituelle, 23-12.

Ménopause à 35 ans.

Légère hyperthyroïdie; pas d'exophtalmie; peu ou pas de troubles subjectifs.

15 *mars* 1955, *examens :*

T.A., 22-12; T.A.R. O.D.G., impossible à prendre (battement des paupières).

F.O. D.G. : Papilles normales; artères sinueuses et un peu brillantes; quelques rares points de capillarose.

Urée sanguine, 0,42. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 70 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 15 mars 1955.

Posologie employée :

1 comp. 1/2 matin, 1/2 matin, 1/2 le soir (soit 2,1/2 par jour).

Nous maintenons la même posologie.

Au bout de 3 jours, la T.A. s'abaisse de 23-12 à 18,5-9.

En mai 1955, la T.A. accuse une hausse à 21-10, sans dépasser les chiffres de départ, puis elle s'équilibre en juin, juillet, août, à des chiffres subnormaux de 17-8.

Le 15 septembre, nous modifions légèrement les doses : 2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 3 comp. en tout). La T.A. s'abaisse à 16-8.

Notre malade a été traitée ainsi jusqu'au 1er octobre 1955 (environ 200 jours), d'une façon continue, sans présenter de signes d'intolérance.

1er *octobre* 1955 :

T.A., 16-8; T.A.R. O.D.G. : impossible à prendre (battements des paupières).

F.O. D.G. : Papilles normales; artères sensiblement normales, sans irrégularité, de calibre notable, mais assez sinueuses.

Urée sanguine, 0,35; urée urinaire, 5,6 Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 72 %. Constante d'Ambard, 0,083.

Depuis le 1er octobre 1955, la malade est soumise à un traitement discontinu d'une semaine sur deux (2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir, soit 3 comp.).

Le 21 novembre 1955, la T.A. était égale à 16,5-8,5.

Durée totale du traitement, 250 jours.

Observation VI.

Mme M..., 53 ans.

Psychose hallucinatoire chronique à prédominance auditive.

Hypertension artérielle apparue en 1951, actuellement en évolution. T.A. habituelle, 25-13.

Cœur normal; ventricule gauche un peu augmenté de volume.

Troubles subjectifs.

14 *mars* 1955, *examens* :

T.A., 25-13; T.A.R. O.D., 70; T.A.R. O.G., 65.

F.O. : Papilles normales; à droite, les artères sont grêles, présentant quelques irrégularités de calibre; il n'y a pas de signes du croisement; à gauche, rétrécissements nombreux, dont quelques-uns très nets, interrompent apparemment la continuité des vaisseaux.

Urée sanguine, 0,30. Albumine, 0,20. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 75 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 14 mars 1955.

Posologie employée.

1/2 comp. matin, midi, soir (soit 1 comp. 1/2 par jour pendant 4 jours).

Puis 1 comp. 1/2 matin; 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp. 1/2).

La chute de la T.A. est très lente à se manifester. Trois semaines après le début du traitement, la T.A. est à 22,5-11.

Pendant plusieurs mois, les chiffres se maintiennent sensiblement à ces valeurs (nous avions tenu à conserver pendant cette période la même posologie afin d'observer les chiffres tensionnels).

En août 1955, nous augmentons de 1/2 comp. la dose matinale; la posologie s'établit comme suit : 2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 3 comp. par jour). Au bout de 15 jours, la T.A. s'abaisse à 17-8, et depuis s'est toujours maintenue à ce chiffre.

Notre malade est ainsi traitée jusqu'au 1er octobre, c'est-à-dire environ pendant 200 jours, d'une façon continue. Elle n'a manifesté aucun signe d'intolérance.

1er *octobre* 1955, *examens :*

T.A. 17-8; T.A.R. O.D., 50; T.A.R. O.G., 45.

F.O. : Papilles normales; irrégularités de calibre des artères, qui présentent des rétrécissements assez nombreux, surtout à gauche, et l'on retrouve notamment les rétrécissements constatés au premier examen et notés sur un schéma. Ces rétrécissements sont probablement moins serrés que lors du premier examen, car ils n'interrompent pas complètement la continuité du vaisseau.

Urée sanguine, 0,34. Urée urinaire, 6,1 g. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0, P.S.P., 79 %. Constante d'Ambard, 0,087.

Depuis le 1er octobre 1955, la malade est soumise à un traitement discontinu d'une semaine sur deux : 2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 le soir (soit 3 comp.).

Le 21 novembre 1955, la T.A. était égale à 17-8,5.

Durée totale du traitement, 260 jours.

Deuxième catégorie.

Observation VII.

Mme S..., 70 ans.

Troubles psychiques anciens, de type hypocondriaque.

Hypertension essentielle longtemps bien tolérée, évoluant depuis quelques mois vers une forme sévère non améliorée par les traitements classiques :

Elévations importantes de la systolique à 28-29 et 30.

Diastolique au-dessus de 14 cm.

T.A.R. élevée : 85 à 90 mm.

Augmentation de volume du cœur gauche en particulier.

Troubles subjectifs importants : vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées fronto-occipitales matinales, parfois même céphalées plus localisées.

Eclipses cérébrales (aphasie momentanée, monoplégie transitoire).

Tableau et ensemble évoquant les signes précurseurs d'accidents cérébraux.

Artères radiales, humérales, temporales et des membres inférieurs souples, battements artériels et indice oscillométrique normaux.

20 *février* 1955, *examens* :

T.A., 26-15, T.A.R. O.D., 90; T.A.R. O.G., 85.

En scopie, augmentation de volume du ventricule gauche et du calibre de l'aorte.

F.O. : Papilles normales; artères très irrégulières, présentant surtout à droite de très nombreux rétrécissements particulièrement serrés; dans l'intervalle des rétrécissements, les artères n'apparaissent pas grêles; il existe des signes du croisement très accentués. On note par place une exagération assez manifeste du reflet artériel et une ébauche de péri-artérite au niveau de l'artère temporale inférieure de l'O.G.; pas d'hémorragie, ni d'exsudat.

Urée sanguine, 0,40. Culot urinaire : Albumine, traces. Dépôt de phosphates avec quelques urates. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 72 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 20 février 1955.

Posologie employée :

Doses très prudentes au début, étant donné l'âge de la malade et la gravité de l'hypertension.

1/2 comp. matin, midi, soir (soit 1 comp. 1/2 par jour).

4 jours après le début du traitement, la T.A. passe de 26-15 à 21-10.

Six jours après le début du traitement, la malade présente quelques nausées, puis des vomissements. Nous interrompons le traitement pendant 3 jours sans que la T.A. subisse de modifications.

Puis nous reprenons le traitement à la même posologie, la malade ne manifeste cette fois aucun signe d'intolérance apparent.

Début avril (du 3 au 12), un arrêt expérimental de 10 jours, à toutes fins d'observer les chiffres tensionnels, n'apporte aucune hausse de la T.A., qui se maintient uniformément à 21-10, 21-10,5.

Le 25 avril 1955, nous établissons la posologie comme suit : 1 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp.). En une semaine,

la T.A. s'abaisse lentement et progressivement à 18-9,5, puis à 17-8.

Le 17 juin 1955, nous donnons une dose journalière de 3 comp. 1/2, soit 1 comp. 1/2 matin, 1 midi, 1 le soir.

Le 1er juillet 1955, nous donnons 4 comp. (2 comp. matin, 1 à midi, 1 le soir). La T.A. tombe à 16-8 en 5 jours et s'y maintient pendant tout le mois de juillet.

Nous signalons que nous n'avons jamais dépassé pour aucun de nos malades, sauf une fois, la dose journalière de 4 comprimés (correspondant à 2 mg. de Protovératrine A et B), qui est pourtant loin de la dose maxima. Il est vrai que nous n'avons jamais eu de complications.

A la fin du mois de juillet, nous diminuons la posologie : 1 comp. 1/2 matin, 1 à midi, 1 le soir. La T.A. remonte lentement à 19-9, 18-11, puis redescend et s'équilibre en septembre à 16-8.

Notre malade a été traitée pendant sept mois d'une façon continue. Elle a présenté à la fin de la première semaine du traitement quelques vomissements, qui ne se sont jamais reproduits par la suite.

20 *septembre* 1955, *examens* :

T.A., 16-8; T.A.R. O.D., 70; T.A.R. O.G., 65.

F.O. : Papilles normales. Dans l'ensemble, artères de calibre normal, même relativement dilatées, avec des rétrécissements assez nombreux, mais moins serrés qu'au cours du premier examen. Signes du croisement. On retrouve la petite zone de périartérite signalée au niveau de l'artère temporale inférieure de l'O.G. Il existe à ce niveau une petite anse vascularisée néoformée. A droite, il existe au niveau des vaisseaux temporaux supérieurs une très fine hémorragie pointillée.

Urée sanguine, 0,33. Urée urinaire, 6 gr. 20. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 75 %. Constante d'Ambard, 0.076.

Depuis le 20 septembre 1955, la malade est mise au traitement discontinu d'une semaine sur deux, à la dose de 2 comp. matin, 1 midi, 1 le soir.

Le 21 novembre 1955, la T.A. est égale à 13,5-7. Devant cette

baisse importante et remarquable, nous diminuons la posologie : 1 comp. matin, 1 midi, 1 le soir.

Durée totale du traitement, 270 jours.

Observation VIII.

Mme C..., 56 ans.

Diabète sucré ancien et hypertension essentielle évolutive ayant nécessité récemment l'hospitalisation en médecine générale pour traitement.

Aucune amélioration de la T.A., ni de l'état général.

Entré dans nos services le 16 août 1955 pour troubles mentaux caractérisés essentiellement par un syndrome dépressif avec hypocondrie et pour hypertension artérielle élevée persistante.

T.A. habituelle, 25-14,5.

17 *août* 1955, *examens :*

T.A., 22-14,5; T.A.R. O.D., 80; T.A.R. O.G., 75.

Auscultation du cœur : normale; en scopie, légère augmentation du ventricule gauche.

F.O. : Myopie forte avec staphylome et choroïdose, milieux pas très clairs gênant l'examen.

Urée sanguine, 0,35. Glycémie, 0,90 (en l'absence de toute insulino-thérapie et avec un régime alimentaire normal).

Urines : Albumine, traces. Sucre, traces. Culot urinaire : hématies et cylindres, + - +. P.S.P., 31 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 18 août 1955.

Nous employons une *posologie* prudente :

Un comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp. 1/2 par jour).

Trois jours après le début du traitement, la T.A. passe de 22-14,5 à 20,13.

Une semaine après, la T.A. est à 17-9.

Un mois après, elle accuse une chute à 14-7 (14 septembre 1955), et, le 19 septembre, s'établit à 16-8, pour ne plus changer dans les semaines suivantes.

La malade n'a jamais manifesté de signes d'intolérance.

1er *octobre* 1955, *examens :*

T.A., 16,8; T.A.R. O.D., 55; T.A.R. O.G., 50.

F.O. D.G. : examen difficile en raison d'une forte myopie et des lésions de choroïdose; on ne peut préciser l'état vasculaire.

Urée sanguine, 0,32.

Urée urinaire, 5,4 g. Glycémie, 0,95. Sucre, 0. Albumine, traces. Culot urinaire : hématies, +++, cylindres, 0. P.S.P., 45 %. Constante d'Ambard, 0,084.

Depuis le 1er octobre 1955, la malade est mise au traitement discontinu d'une semaine sur deux : 1 comp. matin, 1 midi, 1 le soir (soit 3 comp. par jour).

Le 21 novembre 1955, la T.A. est égale à 17-9.

Durée totale du traitement, 100 jours.

Observation IX.

Mme B..., 55 ans.

Syndrome hystériforme polymorphe avec maniérisme, dysarthrie intermittente. Hémiparésie droite avec troubles aphasiques. Crises jacksoniennes frustes limitées au côté droit. Notions antérieures d'éthylisme.

Hypertension artérielle évoluant depuis 1947 vers des signes de malignité, irréductible par les traitements employés jusqu'alors.

Signes d'hypertension intracrânienne. Troubles visuels, troubles subjectifs : céphalées, vertiges, etc. Eclipses cérébrales.

Hypertension habituelle à 28-15.

Propositions d'un traitement neuro-chirurgical.

16 *août* 1955, *examens :*

T.A., 28-15; T.A.R. O.D., 90; T.A.R. O.G., 85.

Cœur : Auscultation normale.

Acuité visuelle : Myopie bilatérale (10 dioptries).

F.O. : Rétinite hypertensive d'origine artérielle sur fond moiré et brillant. Œdème papillaire bilatéral plus marqué à droite, surtout du côté nasal, mais sans saillie papillaire. Artères de calibre à peu près normal. Veines dilatées de façon tortueuse et segmen-

taire. Il existe des signes du croisement très prononcés. Hémorragies punctiformes et exsudats d'hémorragies anciennes. Hémianopsie latérale homonyme droite.

Ventriculographie : Deux trous de trépan occipitaux. D.M. tendue battante des deux côtés. Ponction de la D.M. : pas de méningite séreuse. Ponction des ventricules, trouvés en place sans hypertension. Injection de 30 cm³ d'air. Fermeture. Ventriculogramme : air passé en E° montrant des zones atrophiques. Réinjection des ventricules, 30 cm³ d'air. Clichés immédiats. Distension ventriculaire globale avec image d'atrophie occipitale.

E.E.G. : le tracé temporo-occipital gauche montre un rythme de fond θ et δ polymorphe permanent, signant l'existence d'une lésion corticale à ce niveau.

Autres examens : Urée sanguine, 0,30. Albumine, 0,18. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 60 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 16 août 1955.

Posologie employée :

1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 le soir (soit 2 comp. 1/2 par jour).

Pendant 15 jours, la pression systolique ne subit pas ou peu de modifications, oscillant entre 28 et 26 cm. La pression diastolique, par contre, diminue légèrement et passe de 15 à 13 cm.

A partir du 1er septembre, la maxima se maintient pendant une semaine à 25 cm, et la minima descend à 11 cm, toujours avec la même posologie.

Le 7 septembre, pour la première fois dans notre expérimentation, nous donnons une dose journalière supérieure à 4 comprimés (2 comp. 1/2 matin, 1 à midi, 1 le soir, soit 4 comp. 1/2.).

En 6 jours, la T.A. baisse lentement à 22-11, mais le 12 septembre 1955, apparaissent des vomissements répétés. Nous cessons tout traitement pendant 2 jours. Le 14 septembre 1955, la T.A. était remontée à 25-13. Ce même jour, nous reprenons le traitement en donnant 1 comp. le matin, 1 à midi, 1 le soir.

La T.A. s'abaisse lentement à 21-10, 21-10,5 et semble se maintenir par la suite à ces chiffres.

1er *octobre* 1955, *examens* :

T.A., 21-10,5; T.A.R. O.D., 50; T.A.R. O.G., 55.

F.O. : Papille O.D. non congestive, mais à bords estompés. A gauche, les bords de la papille paraissent nets, mais la papille présente un aspect un peu succulent. Artères de calibre normal plutôt sinueuses. Signes du croisement très prononcés.

Urée sanguine, 0,25. Urée urinaire, 4 g. Albumine, 0. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 70 %. Constante d'Ambard, 0,057.

Depuis le 1er octobre 1955, la malade reçoit son traitement une semaine sur deux à la dose de 1 comp. 1/2 le matin, 1 à midi, 1 le soir (soit 3 comp. 1/2 par jour). La pression systolique semble varier entre 22 et 24, et la systolique a également légèrement augmenté, sans dépasser 12 cm.

Le 21 novembre 1955, la T.A. était égale à 23-11,5.

Durée totale du traitement, 100 jours.

Observation X.

M. A..., 50 ans.

Antécédents : Syphilis ancienne traitée en 1928.

Pas de séquelles biologiques actuelles (B.-W. négatif, L.C.R. sans particularité).

Deux ictus avec hémiplégie gauche en 1952 ayant régressés en quelques semaines.

En juin 1954, crise cardiaque a type d'angor infarctus, ayant nécessité l'hospitalisation.

Traité à plusieurs reprises pour hypertension grave non influencée par de nombreux médicaments hypotenseurs. Entre dans nos services pour hypertension, et troubles psychiques surajoutés à type d'angoisse, d'inquiétude.

T.A. habituelle, 26-15.

13 *août* 1955, *examens* :

T.A., 25-14; T.A.R. O.D.G., 80.

Rythme cardiaque sensiblement normal. Eclat de B2.

F.O. : Papilles normales; artères très grêles et brillantes (aspect

en fil d'argent), très irrégulières de calibre; signes du croisement; il existe une hémorragie punctiforme péripapillaire à droite.

Urée sanguine, 0,31. Albumine, 0,10. Culot urinaire : quelques hématies, présence de cylindres granuleux. P.S.P., 50 %.

Traitement par les Protovératrines commencé le 16 août 1955.

Posologie employée :

1/2 comp. matin, midi et soir pendant 3 jours (soit 1 comp. 1/2 par jour).

Puis 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir pendant 4 jours (soit 2 comp. 1/2 par jour).

A la fin de la première semaine, on donne : 2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 3 comp. par jour).

Au bout de 5 jours de traitement, la T.A. passe de 25-14 à 19-12. Au bout de 10 jours de traitement, elle est aux environs de 18-11, 17-10,5. Par la suite, elle restera sensiblement à cette valeur.

15 *septembre* 1955, *examens :*

T.A., 17-11; T.A.R. O.D., 55; T.A.R. O.G., 50.

F.O : Papilles normales; artères grêles et brillantes; signes du croisement; on retrouve à droite l'hémorragie punctiforme signalée lors du premier examen.

Urée sanguine, 0,34. Urée urinaire, 9 g. Albumine, traces. Hématies et cylindres, 0. P.S.P., 56 %. Constante d'Ambard, 0,079.

Le malade, très amélioré au point de vue psychique et tensionnel (bien que la minima soit toujours restée supérieure à 10), reprend une activité para-normale, quitte de temps à autre le service pour aller dans sa famille. Au mieux de son état, il succombe d'une hémorragie cérébrale.

Durée totale du traitement, 1 mois.

CHAPITRE V

TABLEAUX SYNTHETIQUES

exprimant les principaux résultats obtenus, ainsi que quelques examens de laboratoire.

TABLEAU I

Tableau général sur 14 observations des 1re, 2e et 3e catégories comportant : le numéro d'ordre, le diagnostic, l'âge et le sexe, la durée du traitement, la tension artérielle et la tension de l'artère centrale de la rétine, prises avant et après le traitement.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC	A. et S.	DUREE (en jours)	T.A. 1	T.A. 2	T.A.R. 1	T.A.R. 2
Première catégorie :							
I, E...	H.E.E.	70 F	400	24-13	15-7	O.D. 70 O.G. 65	O.D. 30 O.G. 30
II, B...	H.E.E.	70 F	400	23-12	16-8	O.D. 50 O.G. 55	O.D. 20 O.G. 25
III, S. D...	H.E.E.	47 F	172	22-12	16-8	O.D. 65 O.G. 65	O.D. 45 O.G. 40
IV, B. L...	H.E.E.	53 F	180	21-12,5	17-8	O.D. 65 O.G. 60	O.D. 35 O.G. 30
V, B. V...	H.E.E.	60 F	250	22-12	16-8	Impossible à prendre.	
VI, M...	H.E.E.	53 F	250	25-13	17-8	O.D. 70 O.G. 65	O.D. 50 O.G. 45
Deuxième catégorie :							
VII, S...	H.E.G.	70 F	270	26-15	16-8	O.D. 90 O.G. 85	O.D. 70 O.G. 65
VIII, C...	H.E.G.	56 F	100	22-14,5	16-8,5	O.D. 80 O.G. 75	O.D. 55 O.G. 50
IX, B...	H.E.G.	55 F	100	28-15	21-10,5	O.D. 90 O.G. 85	O.D. 55 O.G. 50
X, A...	H.E.G.	50 M	30	25-14	17-11	O.D. 80 O.G. 80	O.D. 55 O.G. 50
Troisième catégorie :						O.D.G.	O.D.G.
XI, J...	H.E.B.	54 M	21	23-12	17-9	55	40
XII, L...	H.E.B.	57 F	21	24-12	16-8	65	40 à 45
XIII, L. M...	H.E.B.	55 F	21	23-11,5	18-9	60	45
XIV, D...	H.E.B.	43 M	21	23,5-11	18-8,5	65	50

H.E.B. = Hypertension essentielle bénigne.
H.E.E. = Hypertension essentielle évolutive.
H.E.G. = Hypertension essentielle grave, présentant des caractères de malignité.
A. et S. = Age et sexe.

TABLEAU II

A partir de 7 observations, comparaison des chiffres tensionnels notés au début du traitement; à la fin du traitement continu, et au bout de x jours de traitement discontinu.

OBSERVATIONS	T.A. 1	DUREE 1 (en jours)	T.A. 2	DUREE 2 (en jours	T.A. 3
I, S...	24-13	340	15-7	60	16-8
II, B...	23-12	340	16-8	60	15-8
V, B...	22-12	200	16-8	50	16,5-8,5
VI, M...	25-13	200	17-8	50	17-8,5
VII, S...	26-15	210	16-8	60	13,5-7
VIII, C...	22-14,5	50	16-8,5	50	17-9
IX, B...	28-15	50	21-10	50	23-11,5

T.A. 1 = Tension artérielle initiale au début du traitement.
T.A. 2 = Tension artérielle à la fin du traitement continu.
T.A. 3 = Tension artérielle au bout de x jours de traitement discontinu.

DUREE 1 = Durée, exprimée en jours, du traitement continu.
DUREE 2 = Durée, exprimée en jours, du traitement discontinu (1 semaine sur 2).

TABLEAU III

OBSERVATIONS	URINES Albumine, sucre, hématies et cylindres avant (1) et après (2) le traitement.								P.S.P. Avant (1), après (2) traitement.		UREE SANGUINE Avant (1) et après (2) traitement.		CONSTANTE D'AMBARD et urée urinaire à la fin du traitement.	
	A 1	S 1	A 2	S 2	H 1	C 1	H 2	C 2	PSP 1	PSP 2	U.S. 1	U.S. 2	K	U.U
I	+	0	0	0	0	0	0	0	70 %	74 %	0,45	0,45	0,088	5,4
II	+	+	0	0	0	0	0	0	70 %	70 %	0,38	0,39	0,089	6
III	+	0	+	0	0	0	0	0			0,35	0,30		
IV	+	0	0	0	0	0	0	0		0,32	0,35			
V	0	0	0	0	0	0	0	0	70 %	72 %	0,42	0,35	0,083	5,6
VI	0,20	0	0	0	0	0	0	0	75 %	79 %	0,30	0,34	0,087	6,1
VII	+	0	0	0	0	0	0	0	72 %	75 %	0,40	0,33	0,076	6,2
VIII	+	+	+	0	+	+	+	0	31 %	45 %	0,35	0,32	0,084	5,4
IX	0,18	0	0	0	0	0	0	0	60 %	70 %	0,30	0,25	0,057	4 g
X	0,10	0	+	0	+	+	0	0	50 %	56 %	0,31	0,34	0,079	9 g
XI	+	+	0	0	0	0	0	0			0,36			
XII	+	+	0	0	+	0	0	0			0,59			
XIII	+	0	0	0	0	0	0	0			0,45			
XIV	0	0	0	0	0	0	0	0			0,37			

CHAPITRE VI

INTERPRETATION DES FAITS ET DES RESULTATS

A. — Considérations générales.

Au point de vue du nombre de sujets traités et du type de l'hypertension, nous rappelons que nos observations portent sur 14 cas, que nous avons classés en 3 catégories (cf. pages 51-52).

— La première catégorie (obs. I, II, III, IV, V, VI) comprend des hypertensions essentielles en voie d'évolution vers des formes plus sévères.

— La deuxième catégorie (obs. VII, VIII, IX, X) comprend des hypertensions essentielles à formes graves, présentant des caractères de malignité.

— La troisième catégorie (obs. XI, XII, XIII, XIV) comprend des hypertensions essentielles bénignes relativement bien tolérées.

Au point de vue mode de traitement, les malades des première et deuxième catégories ont été soignés à titre hospitalier, les malades de la troisième catégorie à titre ambulatoire.

La durée du traitement selon les catégories se répartit comme suit :

200 à 400 jours (1re cat.), 6 cas;
100 jours et plus (2e cat.), 4 cas;
21 jours (3e cat.), 4 cas.

En ce qui concerne le niveau tensionnel, nous nous sommes surtout basé sur le chiffre de la minima. Nous avons ainsi :

Minima égale ou supérieure à 12, 12 cas;
Minima comprise entre 11 et 12, 2 cas.

En ce qui concerne la gravité de l'hypertension, nous avons :

Hypertensions sévères ou malignes, 10 cas;
Hypertensions bénignes, 4 cas.

En ce qui concerne la notion de traitements antérieurs, presque tous nos malades avaient été soumis déjà à des traitements hypotenseurs (cure de sommeil), notamment pour les malades des première et deuxième catégories, qui n'avaient apporté que des résultats médiocres ou passagers.

Au point de vue du sexe, nous avons traité :

Femmes, 11 cas;
Hommes, 3 cas.

Au point de vue de l'âge, la plupart de nos malades avaient un âge compris entre 50 et 60 ans :

De 41 à 50 ans, 3 cas;
De 51 à 60 ans, 8 cas;
De 61 à 70 ans, 3 cas.

Même pour les sujets ayant plus de 60 ans, il s'agissait avant tout d'hypertension vraie et non pas d'artériosclérose.

En ce qui concerne le régime alimentaire, nos malades (sauf ceux de la deuxième catégorie) ne suivaient aucun régime particulier : nourriture très convenable, non déchlorurée.

B. — Interprétation partielle des faits et des résultats.

Nous la limiterons, quant aux résultats obtenus, uniquement à l'action des Protovératrines sur la T.A., la T.A.R. et le fond d'œil, en conservant pour notre étude la distinction que nous avons déjà fait des trois catégories. Ensuite, nous interpréterons d'une façon beaucoup plus générale les autres résultats communs à toutes nos observations.

a) Action des Protovératrines sur les malades de la première catégorie.

Influence sur la T.A. :

Dans ces 6 observations, la tension minima avant le traitement était égale ou supérieure à 12. Dans tous les cas, elle a été ramenée au-dessous de 10, et la maxima s'est abaissée au-dessous de 20. La chute de la tension diastolique a été de 4 à 5 cm.

Influence sur la T.A.R. :

Initialement, elle était comprise entre 65 et 70 mm, sauf dans 1 cas (obs. II : T.A.R., 50 à 55 mm).

Là encore, en même temps que la baisse de la tension artérielle générale, nous avons observé une baisse très importante de la T.A.R., allant de 25 à 40 mm. Dans tous les cas, elle a été ramenée à son chiffre normal (45 mm environ), et souvent même elle est descendue au-dessous, ce qui prouve l'action très efficace du médicament.

Influence sur le fond d'œil :

Nous avons constaté avec surprise, dans tous les cas, une amélioration des plus sensibles sur le F.O. par rapport aux premiers examens : artères moins grêles et moins brillantes, plus régulières de calibre; rétrécissements moins nombreux; atténuation du reflet artériel; signes du croisement moins accentués. Cette amélioration paraît correspondre à la baisse parallèle de la T.A.R., redevenue normale dans tous les cas.

S'il est permis de considérer le F.O. comme une sorte de hublot au travers duquel on peut mesurer toute la gravité de la tempête hypertensive, alors nous croyons pouvoir dire que ces résultats obtenus sont des plus heureux. En effet, ces observations constituent une sorte de document ayant signification de preuve : recul dans le temps et amélioration manifeste de ces hypertensions, déjà sévères, lorsque nous avons commencé à les traiter.

Ces résultats suffiraient à exprimer l'essentiel de ce que nous tenions à dire, s'il est vrai que nous ne pouvons accepter comme valables les résultats obtenus sur des hypertensions bénignes, d'une part, ou même l'amélioration passagère obtenue sur des hypertensions malignes, d'autre part, dont l'évolution demeure presque toujours fatale.

C'est à ce stade de la maladie hypertensive, qui a dépassé le cadre de l'affection bien tolérée pour s'engager dans la voie évolutive des complications, qu'il est indispensable d'appliquer un traitement à la fois efficace et durable. Nous ne pouvons douter de l'efficacité du nôtre.

b) Action des Protovératrines sur les malades de la deuxième catégorie.

Influence sur la T.A.

Nous rappelons que ces 4 observations concernaient des hypertendus dont la minima était supérieure à 14 cm.

Dans 2 cas (obs. VII et VIII), nous avons pu normaliser ces hypertensions d'une façon tout aussi spectaculaire que pour les malades de la première catégorie. En effet, la chute de la pression diastolique a été de 7 cm dans l'observation VII et de 6 cm dans l'observation VIII (cf. Tableau I, p. 70).

Dans les 2 autres cas, malgré une amélioration certaine, la minima, tout en diminuant au-dessous de 12, est restée supérieure à 10 cm. Dans l'observation IX, la baisse de la minima a été de 3,5 cm et de 3 cm dans l'observation X.

Influence sur la T.A.R.

Initialement, elle était égale ou supérieure à 75 mm. Là encore, nous avons observé une baisse de la T.A.R., toutefois celle-ci devait être un peu moins importante que dans la catégorie précédente. Cette chute est comprise entre 20 et 25 mm pour les observations VII, VIII et X. Elle est de 35 mm pour l'observation IX. Dans 3 cas sur 4 (obs. VIII, IX, X), la T.A.R. est revenue à des chiffres presque normaux (50 à 55 mm). Dans 1 cas seulement (obs. VII), elle reste encore élevée (65 à 70 mm).

Influence sur le F.O.

Il est amélioré dans tous les cas, un peu moins cependant que pour ceux de la première catégorie, les lésions, il est vrai, étant beaucoup plus importantes. Par rapport au premier examen, on constate : des artères moins grêles, parfois même dilatées (obs. VII), avec des rétrécissements moins serrés, et l'on observe en particulier la disparition de l'œdème papillaire dans le cas IX. On ne pouvait prétendre guère plus, et, bien entendu, dans ces 4 observations, les signes du croisement très accentués lors du premier examen ne pouvaient disparaître lors du deuxième.

Dans cette deuxième catégorie, concernant des hypertensions essentiellement graves, nous considérons que nous avons obtenu 2 succès et 2 échecs, étant donné la tendance qu'a la T.A. à remonter dans le cas IX encore sous traitement, et à l'exitus qui s'est produit par la suite dans le cas X.

c) Action des Protovératrines sur les malades de la troisième catégorie.

Influence sur la T.A.

Dans ces 4 observations, nous avons pu, à la suite d'un traitement de trois semaines, normaliser les chiffres tensionnels, bien que les tensions systoliques des cas XIII et XIV

étaient encore un peu élevées. Nous n'y avons pas attaché trop d'importance, car les prises de ces tensions n'ont peut-être pas été pratiquées dans des conditions requises, en tout cas elles étaient certainement moins bonnes que pour les malades précédents, qui étaient hospitalisés. Dans tous les cas, la minima était ramenée au-dessous de 10 cm, la chute de la pression diastolique a été de 2,5 à 4 cm. Cette baisse ne pouvait être que modérée, étant donné la valeur peu élevée des chiffres initiaux.

Influence sur la T.A.R.

Avant le traitement, elle était légèrement au-dessus de la valeur normale, comprise entre 60 et 65 mm. Nous avons observé dans les 4 cas une baisse sensiblement égale à 20 mm, ce qui a suffi pour la ramener à des chiffres tout à fait normaux de 40 à 45 mm.

Influence sur le F.O.

Nous ne pouvions constater rien de particulier, étant donné que ce dernier était absolument normal avant l'institution du traitement.

Ces 4 observations peuvent être considérées comme favorables. Mais nous avons déjà indiqué les raisons (traitement de trop courte durée, hypertensions bénignes et bien tolérées) pour lesquelles nous pensons raisonnable de ne pas y attacher une importance capitale.

C. — **Interprétation plus générale des faits et des résultats.**

Dans le plus grand nombre des cas, les Protovératrines ont donc eu une action favorable, durable, souvent même spectaculaire, sur la maladie hypertensive.

Sur 14 sujets traités, nous avons eu seulement 2 échecs. Chez les 12 autres sujets, les T.A. ont pu être normalisées. Cette influence nous a paru la plus favorable dans les hyper-

tensions essentielles déjà sévères par leur aspect évolutif, mais encore susceptibles d'être traitées sans danger.

La plupart du temps, nous avons enregistré une baisse sensible de la T.A. au bout de 2 à 4 jours. Ensuite, selon les cas, les T.A. sont redevenues normales après quelques semaines, parfois même plusieurs mois de traitement continu (cf. Observations). Nous tenons à dire également que nos T.A. ont été prises souvent matin et soir, en tout cas au moins deux à trois fois par semaine, au cours du traitement. Nous ne pouvons malheureusement pas reproduire ici l'enregistrement des courbes tensionnelles.

Le médicament n'est pas toxique, comme certains ont voulu le prétendre, et nous n'avons pas observé de réaction d'intolérance importante, si les doses sont adaptées à chaque malade et si ce dernier est régulièrement suivi. Dans 2 cas seulement, nous avons observé des nausées, puis des vomissements.

Dans le cas VII, ils se sont produits au sixième jour et pour des doses infiniment basses (la dose journalière était alors de 1 comp. 1/2). Dans le cas IX, ils se sont produits beaucoup plus tard en cours de traitement et pour une posologie certainement un peu élevée (4 comp. 1/2 par jour). C'est la seule fois, comme nous l'avons déjà dit, où nous avons dépassé une dose journalière de 4 comp. Dans un cas comme dans l'autre, ces manifestations ont cessé dès l'arrêt du traitement et n'ont pas récidivé lors de la reprise de celui-ci 2 à 3 jours plus tard.

Un autre mérite des Protovératrines, et non le moindre, est qu'elles ne déterminent pas d'accoutumance rapide, ce qui est le cas pour les Méthoniums, par exemple. Tous nos malades, qui ont subi dans l'ensemble des traitements pendant 3 à 13 mois, ont conservé et même accentué leur baisse tensionnelle. Si parfois nous avons augmenté légèrement les doses tout en conservant une posologie modérée, dans autant de cas nous avons dû les diminuer.

L'action des Protovératrines sur les troubles subjectifs est peut-être un des côtés de notre étude que nous ne pouvons envisager d'une façon objective. 4 seulement des 14 cas traités s'adressaient en effet à des hypertendus dont le psychisme était normal. Encore ne s'agissait-il, pour ces sujets de la troisième catégorie, que de malades présentant des troubles subjectifs peu accentués et intermittents. Quant aux sujets des première et deuxième catégories, il s'agissait de malades asilaires, dont le psychisme était empreint pour la plupart d'une note où dominait l'anxiété, l'émotivité. Nous tenons à dire que cet état était beaucoup plus en rapport direct avec leurs troubles mentaux que la conséquence de leur hypertension. Cette dernière nous a toujours paru absolument distincte et non ou peu aggravée par leurs troubles mentaux : la preuve en est bien dans le fait que nous avons réussi à réduire leur hypertension sans faire disparaître pour autant l'anxiété ou l'hypochondrie inhérentes à leur psychisme détérioré.

Dans 2 cas cependant (obs. IV et III), nous avons observé une certaine amélioration. Ces deux malades ont du reste quitté nos services. Il faudrait certainement recommencer cette expérience dans un autre cadre pour en déduire des conclusions plus rigoureuses.

Le pouls et le rythme cardiaque dans l'ensemble ont été légèrement diminués.

Les tracés électro-cardiographiques ne se sont pas modifiés d'une façon notable au cours du traitement.

Il en est de même de l'urée sanguine, normale dans tous les cas au début et à la fin du traitement.

Nous avons observé à la fin du traitement la disparition des traces d'albumine (4 cas sur 6) ou le passage de l'albumine dosable à l'état de traces et même à la disparition totale (4 cas sur 4) (cf. tableau III, p. 71).

Dans 1 cas sur les 2 observés, nous avons noté la disparition des hématies.

En ce qui concerne les épreuves fonctionnelles rénales, les P.S.P., qui étaient pour la plupart normales, sont demeurées inchangées. Dans les quelques cas où elles étaient perturbées (obs. VIII et IX), elles ont subi une légère amélioration.

Quant aux constantes d'Ambard, pour lesquelles nous n'avons pu procéder qu'à un seul examen, elles étaient à la fin du traitement sensiblement normales. Un peu augmentées dans l'ensemble, vraisemblablement à cause du chiffre peu élevé des urées urinaires (cf. tableau III).

A ce sujet, nous tenons à dire que nous avons été surpris par les chiffres très bas des urées urinaires, dont les examens ont été pratiqués à l'occasion de l'établissement des constantes d'Ambard en fin de traitement. Ces chiffres ne sont pas le fruit d'une erreur, car ils correspondent à 1 g près à ceux des urées urinaires établies quelques jours auparavant en même temps que les P.S.P. du deuxième examen, dans un laboratoire différent, et aussi compétent que le premier. La diurèse de nos malades n'étant pas diminuée, mais plutôt augmentée, nous ne croyons pas devoir en tirer des conclusions fâcheuses et voir là un rapprochement avec les constatations faites par Meilman [72-73] sur la filtration glomérulaire chez l'homme.

Enfin, il nous paraissait également très important, au terme de notre étude expérimentale sur les Protovératrines de savoir si, et pendant combien de temps, leur action était durable lorsqu'on suspendait le traitement. Les résultats sont certainement très variables et en rapport probable avec la gravité des cas traités, la rémission étant d'autant plus

longue que l'hypertension est d'une forme plus bénigne. Voici ce que nous pouvons dire à ce sujet :

Dans l'observation III, la T.A. était égale à la fin du traitement à 16-8. Un mois après, en l'absence de tout traitement, elle était égale à 17-9 (T.A. initiale, 22-12).

C'est la certitude de l'action du médicament qui nous a incité, au bout d'un certain temps, à instituer chez nos malades hospitalisés un traitement discontinu. Nous avons adopté cette pratique sous la forme d'un traitement donné une semaine sur deux, ce qui nous a paru plus commode qu'un jour sur deux, par exemple.

Nous avons pu traiter ainsi 7 malades hospitalisés, qui sont encore sous traitement, et nous avons inscrit dans le tableau II, p. 71, les T.A. prises au début du traitement, à la fin du traitement et après 50 à 60 jours de traitement discontinu. Tous ces malades se sont fort bien comportés de ce traitement intermittent, et les chiffres observés après deux mois de traitement n'ont pratiquement subi aucune modification.

CHAPITRE VII

MODE D'EMPLOI

Nous avons employé exclusivement la voie buccale, qui nous paraissait la plus pratique pour poursuivre un traitement prolongé (il était difficile d'envisager un traitement de longue durée comportant plusieurs injections par jour).

Nous avons utilisé à cet effet les comprimés fractionnables de Protovératrines A et B dosés à 1/2 mg, préparés par la firme Roussel. Nous avons toujours administré la drogue à la fin des repas et en trois prises quotidiennes pour les raisons suivantes :

Si le médicament est absorbé à un moment inopportun (hors des périodes digestives notamment), le sujet peut se plaindre de troubles digestifs à type de brûlures d'estomac, de nausées ou de vomissements. Ces manifestations, qui seraient plus fréquentes dans les cas de vacuité stomacale, sont faciles à éviter, à des doses thérapeutiques normales, en faisant ingérer le médicament à la fin du repas, au cours de la période digestive.

Il semble plus utile de conserver la pratique des trois doses journalières avec une dose plus élevée le matin, pour la seule raison que l'action hypotensive du médicament se manifeste dans les 6 à 8 heures qui suivent, c'est-à-dire surtout dans la matinée et l'après-midi. C'est à ce moment que la T.A. des hypertendus atteint habituellement ses niveaux les plus élevés. Pendant la nuit, les tensions fléchissent spontanément, ce qui permet aux effets du médicament de s'effacer.

Nous avons toujours eu recours à une posologie modérée, d'abord parce qu'elle nous a paru suffisante, ensuite parce qu'elle nous a évité des accidents secondaires. Dans 2 cas

seulement, nous avons observé des vomissements qui n'ont jamais interrompu par la suite le traitement. Si l'on a parlé d'hypersensibilité, de toxicité, d'intolérance à l'égard des Protovératrines, c'est certainement parce que les auteurs ont employé des doses beaucoup trop fortes.

Pour notre part, nous n'avons jamais eu recours à ces doses journalières excessives de 4 à 5 mmg (soit 8 à 10 comp. dont parlent certains).

Voici à peu près quelle a été notre façon de prescrire :

Au début du traitement :

a) *Dans le cas de sujets âgés* ou qu'il paraissait prudent de ménager, nous avons donné :

— 1/2 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 1 comp. 1/2) pendant 4 jours;

— puis 1 comp. matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp.), pendant 3 à 7 jours;

— enfin, 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 compt. 1/2), au début ou à la fin de la deuxième semaine.

b) *Dans les autres cas*, la plupart du temps nous avons donné d'emblée :

— 1 comp. 1/2 matin, 1/2 midi, 1/2 soir (soit 2 comp. 1/2 par jour).

Par la suite :

Nous avons donné une dose d'entretien journalière de 3 à 4 comp. (soit 1 mmg 1/2 à 2 mmg de Protovératrines) en administrant la plus forte dose le matin, sans règle précise, la posologie variant avec chaque malade. C'est peut-être à cette souplesse dans l'adaptation de la dose à chaque malade, dont on ne connaît jamais à priori la susceptibilité, que nous devons la parfaite tolérance des Protovératrines et la possibilité que nous avons eue de les utiliser aussi longtemps.

CONCLUSIONS

Dans une première partie, nous avons eu l'occasion de citer les principaux travaux d'ordre pharmacologique, physiologique et clinique, qui ont conduit les auteurs à utiliser les Protovératrines dans le traitement de l'hypertension essentielle.

Dans une deuxième partie, nous avons parlé plus spécialement de notre expérimentation personnelle.

Si nous cherchons maintenant à résumer cette étude, nous aboutissons aux conclusions suivantes :

I. — Le médicament n'est pas toxique. La marge de sécurité entre les doses thérapeutiques et les doses mortelles chez l'animal est considérable. Celles que nous avons utilisées peuvent être augmentées sans danger.

II. — Le médicament est bien toléré. Nous n'avons pas observé de réaction d'intolérance importante quand les doses sont adaptées au malade et lorsque ce dernier est régulièrement suivi. Dans deux cas seulement, nous avons constaté des nausées, puis des vomissements, qui ont cessé dès l'arrêt du traitement et n'ont pas récidivé lors de sa reprise deux à trois jours plus tard.

III. — Le médicament a le plus souvent une action très favorable sur l'hypertension. Il ne saurait être question bien entendu, comme nous l'avons déjà dit, de prétendre guérir cette affection protéiforme, d'étiologie et de pathogénie obscures. Mais les résultats obtenus nous paraissent excellents. Pour 14 sujets traités, nous avons eu seulement 2 échecs, encore s'agissait-il d'hypertensions particulièrement sévères. Dans tous les autres cas, la tension est revenue à des chiffres tout à fait normaux.

IV. — Une des améliorations la plus manifeste a porté sur le fond d'œil et la tension rétinienne. Cette dernière, initialement très élevée, a été presque toujours ramenée à une valeur normale.

V. — Les Protovératrines ne déterminent pas d'accoutumance rapide. Nos malades, qui ont subi dans l'ensemble des traitements prolongés, de trois à treize mois, ont conservé et même accentué leur baisse tensionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'augmenter la posologie.

VI. — L'effet hypotenseur semble pouvoir persister un certain temps après l'arrêt du traitement, et en particulier les tensions artérielles ne sont pas ou peu modifiées si l'on poursuit le traitement de base à l'aide d'un traitement discontinu de une semaine sur deux, par exemple.

VII. — Nous avons pour notre part donné le plus souvent une dose journalière très modérée de 3 à 4 comprimés (soit 1 mmg 5 à 2 mmg de Protovératrines), en administrant la dose la plus forte de matin, sans soumettre notre posologie à une règle précise. C'est peut-être à cette souplesse dans l'adaptation de la dose au malade, et à des prises journalières peu élevées, que nous devons la parfaite tolérance du médicament et la possibilité que nous avons eu de poursuivre nos traitements pendant plusieurs mois.

Dans l'ensemble, les Protovératrines ont une efficacité certaine, durable, souvent même spectaculaire, dans le traitement de l'hypertension essentielle.

Au terme de cette étude, nous pensons véritablement qu'il nous est permis de leur accorder une place méritée et de premier plan dans le traitement de l'hypertension.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendra leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me sois donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 14 janvier 1956.

Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Assali (N. S.), Kistner (R. W.) and Garber (S. T.). — The effect of *Veratrum* on the urine volum, blood pressure and pulse rate in normal and toxemic pregnancy. *Am. J. Obs. Gyn.*, 1949, 58, 90-100.
2. Assali (N. S.) and Prystowski (H.). — Studies on autonomic blockade. III. Effect of high spinam anesthesia on the vaso-depressor action of *Veratrum* in human subjects. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1950, 100, 251-257.
3. Aubertin (E.). — Les Protovératrines cristallisées A et B. *J. méd. Bordeaux*, nov. 1954, XI, 1282-1291.
4. Aviado (D. M. Jr) and Pontius (R. G.). — Reflex respiratory and Circulatory action of Veratridine on cardiac pulmonary and carotid receptors. *Federation Proc.*, 1949, 8, 5-6.
5. Baird (W. W.) and Assali (N. S.). — The use of new *Veratrum* preparations in the treatment of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1951, 62, 1093-1099
6. Barrow (J. G.) and Sikes (C. R.). — The use of purified *Veratrum* alkaloids in the treatment of essential hypertension. *Am. Heart. J.*, 1951, 41, 742-748.
7. Bezold (A.) und Hirt (L.). — Ueber die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. *Unters. physiol. Lab. Wursberg.*, 1867, 1, 73.
8. Black et Lyons. — Prolonged depression of atrioventricular conduction caused by large dosages of Protoveratrine. *Am. Heart J.*, 1954, 48, 266.
9. Bonnier (G.) et Douin (R.). — Flore complète de France, Suisse et Belgique, 10 vol. E. Orlhac, édit., Paris, 1934.

10. De Boislambert (P.). — Le Médecin libre. *L'Actualité thérapeutique*. août 1954, XI.

11. Borisson (H. L.). — Studies on peripheral factors in the hypotensive action of *Veratrum* alkaloids. *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1952, 106, 374.

12. Borisson (H. L.) and Fairbanks (V. G.). — Nodose ganglion as receptor site for emetic and vasodepressor actions of *Veratrum*. *Federation Proc.*, 1952, XI, 325.

13. Bouvrain (Yves). — Traitement de l'hypertension artérielle par le *Veratrum*. *Paris médical*, sept.-oct. 1953, supplément n° 5.

14. Botas (G.) et Barbon (V.). — *Medicina clinica*, 1953, 20, 43.

15. Coe (W. S.), Best (M. M.) and Kinsman (J. M.). — *Veratrum* in the treatment of hypertensive vascular disease. *J.A.M.A.*, 1950, 143, 5-7.

16. Craig (L. C.) and Jacobs (W. A.). — The veratrine alcaloids : XIII. The hydrogenation of Protoveratrine. *J. Biol. Chem.*. 1942, 143, 427; XIV. The correlation of the veratrine alkaloids with the solanum alkaloids, *Science*, 1943, 97, 122; XX. Further correlations in the veratrine group. The relationship between the veratrine group. The relationship between veratrine bases and solanidine. *J. Biol. Chem.*, 1943, 149, 451.

17. Crumpton (C. W.), Friedland (C. K.), Kuo (P. T.), Schnabel (T. G.), Foltz (E. L.), Page, Alanis (J.) and Hafkenschiel (J. H.). — The homodynamic actions of Protoveratrine in essential hypertension. *J. Clin. Investigation*, 1951, 30, 634.

18. Crumpton (C. W.), Klingensmith (W. C.), Keffer (N. J.) and Hafkenschiel. — Effects of Protoveratrine on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in hypertensive subjects. *Fédération Proc.*, 1951, 10, 32.

19. Currens (J. H.), Myers (G. S.) and Mc Ginty (J. S.). — Observations on the use of Protoveratrine in hypertensive vascular disease. *J. Clin. Investigation*, 1951, 31. 623.

20. Currens (J.), Khambatto (R.) et coll. — L'effet de la Protovératrine intraveineuse sur le pouls et la température de la peau. *J. Clin. Investigation*, 1953, 6, 561.

21. Dawes (G. S.). — Etudes sur les alcaloïdes du *Vératrum*. *J. pharmacol. and Exper. Therap.*, 1947, 89, n° 4, 325.

22. Delachaux. — L'hypertension artérielle et son traitement. *Praxis*, mars 1954, 177.

23. Dawes (G. S.), Mott (J. C.) and Widdicome (J. C.). — The depressor action on the *Veratrum* alkaloids. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 675-681.

24. Doyle (A. E.), Smirk (F. H.). — De l'utilisation des alcaloïdes purs du *Veratrum* : Néogermitrine et Protovératrine, dans l'hypertension. *Prensa Medica Argentina*, 1954, 41, n° 8, 555.

25. Editoriaux du *Pharmacy international*. janv. 1951, 16 et 54; août 1953, 27.

26. Editoriaux du *Drug Trade News*, 12 mai 1952, 55; 2 mars 1953, 56; 26 oct. 1953, 44; 21 déc. 1953, 44.

27. Editorial de la *Revista Brasilera de Medicina*, juill. 1953, 7, p. 505.

28. Elek (S. R.), Mc Nair (J. D.). and Griffith (G. C.). — Cardiac effects of intravenous *Veratrum*. *Am. J. Med.*, 1950, 8, 532-533.

29. Fairbanks (V. F.) and Borisson (H. L.). — Studies on emetic action of *Veratrum* alcaloids in cats. *J. Pharmacol. and Experiment. Therap.*, 1951, 103, 343.

30. Faust (F. B.). — *Veratrum* in the treatment of essential hypertension. *Lancet*, 1951, 71, 65-68.

31. Finnerty (F.). — Comparaison des doses hypotensives et émétiques des extraits du *Veratrum* chez l'homme. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, nov. 1953, 84, n° 2, 379.

32. Finnerty (F. A. Jr). — Hypertensive toxemias of prognancy a simplified method of management using a purified extract of *Veratrum*. *New England J. Med.*, 1952, 246, 646-651.

33. Finnerty (F.), Fuchs (G.). — Traitement des toxémies gravidiques par le *Veratrum*. *Am. J. Obs. Gyn.*, 1953, 66, n° 4, 830.

34. Foltz (E. L.), Page (R. G.), Crumpton (C. W.) and Alanis (J.). — Circulatory and cardiac metabolic changes following intravenous injections of Protoveratrine. *Federation Proc.*, 1951, 10, 296.

35. Freis (E. D.), Stanton (J. R.) and Moister (F. C.). — Assay in man of the chemical Fractions of *Veratrum* and Identification of the pure alkaloids of *Veratrum*, as Potent Hypotensive Principles derived from the Drugs. *J. Pharmacol. and Exp. therap.*, 1950, 98, 166.

36. Freis (E. D.). — *Veratrum* and hexamethonium in the treatment of severe diastolic hypertension. *M. Ann. District. of Columbia*, 1951, 20, 297-304.

37. Freis (E. D.), Finnerty (F. A. Jr) and Walsh (W. B.) — The treatment of severe essential hypertension. *M. Clin. North America*, 1950, 34, 1741, 1760.

38. Freis (E. D.), Stanton (J. R.). — A clinical evaluation of *Veratrum* in the treatment of essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1948, 36, 723-738.

39. Freis (E. D.), Stanton (J. R.), Culberston (J. W.), Litter (J.) and Halpern (M. H.). — The hemodynamic effects of *Veratrum* in hypertensive man; studies of arterial pressure cardiac output, renal and hepatic clearances, peripheral blood flow « venous tone » and vasomotor reflexes. *J. Clin. Investigation*, 1948, 27, 335.

40. Freis (E. D.), Stanton (J. R.), Culberston (J. W.), Litter (J.), Halpern (M. H.), Burnett (C. H.) and Wilkins (R. W.). — The hemodynamic effects of hypotensive drugs in Man. I. *Veratrum*. *J. Clin. Investigation*, 1949, 28, 353-368.

41. Glen (W.), Myers (G.), Barber (R.) et coll. — Alcaloïdes hypotenseurs du *Veratrum album*. *Nature*, 1952, 170, n° 2, 932.

42. Green (R.) et Davolos (D.). — Injections intramusculaires d'une suspension de Protovératrines dans l'huile chez des hypertendus. *Clinical Research Proceeding*, 1953, I, n° 1, 16.

43. Gropper (A. L.), Surtshin (A.) and Hedrick (J. T.). — Effects of Protoveratrine on essential hypertension. *Arch. Int. Med.*, 1951, 87, 789-794.

44. Gruhzit (C.) et coll. — Action des alcaloïdes du *Veratrum album* sur les récepteurs presseurs carotidiens. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1953, 109, n° 3, p. 260.

45. Gruhzit (G.) and Moe (G. K.). — Mechanism of hypotensive action of Protoveratrine. *Federation Proc.*, 1952, XI, 352.

46. Gourzvi (J.) et Bauer (R.). — Effets des dérivés du *Veratrum* sur l'intestin isolé du lapin et l'intestin du chien non anesthésié. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1951, 103, 470.

47. Grant (E.) et Jenkins (G.). — Recherches chimiques sur le *Veratrum*. *J.A.M.A.*, juin 1952, 309.

48. Hoobler (S. W.) and Corley (R. W.). — The hypotensive action of Protoveratrine. *Univ. Mich. M. Bull.*, 1950, 16, 362-368.

49. Hoobler (S. W.), Corley (R. W.), Kabza (T. G.) and Loyke (H. F.). — Treament of hypertension with oral Protoveratrine. *Ann. Int. Med.*, 1952, 37, 465-481.

50. Hoobler (S. W.), Corley (R. W.) and Kabza (T. G.). — Effects of Protoveratrine on the circulation in hypertension. *J. Clin. Investigation*, 1951, 30, 651.

51. Hoobler (S. W.) and Dontas (A. S.). — Traitement de l'hypertension. *Pharmacol. Reviews*, 1953, 5, n° 2, 135.

52. Hoobler. — Traitement de l'hypertension par la Protovératrine *per os*. *Nouveautés médicales*, 3, 135, 1954.

53. — Physiopathologie et traitement de l'hypertension artérielle. *Praxis*, 28, 632, 1954.

54. — Current therapy for hypertension. *Modern. Medicine*, 1er juill. 1954, p. 77.

55. Hoobler. — *Médecine et hygiène*. Genève, 270-271, 1954.

56. Idson (B.). — Substances hypotensives, alcaloïdes du *Veratrum*. *Pharmacy international*, août 1953, 27.

57. *J.A.P.A.*, vol. 14, n° 7, juillet 1953.

58. *J.A.P.A.*, vol. 14, n° 8, août 1953.

59. Johnson (I.) and Mills (L. C.). — Response of essentiel hypertension to semi purified extracts of *Veratrum* using oral and intramuscular routes of administration. *Federation Proc.*, 1952, XI, 360.

60. Josephs (J. L.). — Therapy of hypertension. The use of Veratrum alone and combined with certain dihydrogenated alkaloids of ergot. *Ann. West. and Surg.*, 1950, 4, 789-794.

61. Kaplan (S. A.) et Assali (N. S.) — Effets des alcaloïdes du *Veratrum* sur l'hémodynamique rénale dans la toxémie hypotensive gravidique. *Surg. Gynecol. and Obst.*, 1953, 97, n° 4, 501.

62. Kauntze (R.) and Trounce (J.). — The hypotensive action of *Veratrum*. *J. Clin. Investigation, Lancet*, 1951, 1, 549-555.

63. — Treatment of arterial hypertension with *Veratrum*. *Lancet*, 1951, 2, 1002-1008.

64. Klohs (M.), Draper (M.) et Keller (F.). — Isolement de Néoprotoveratrines et de Protovératrines à partir du *Veratrum*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74. 5107.

65. Kœsnigsberg (M.). — Unheralded hypotension and coronary insufficiency following the use of *Veratrum* in the treatment of primary (essential) Hypertension. *W. Va. M. J.*, 1951, 47, 203-206.

66. Krayer (O.), Moe (K.) et Mendez (R.). — Protoveratrines. Toxicité et action dépressive circulatoire. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1944, 82, 167.

67. Krayer (O.) et Mendez (H.). — Studies on *Veratrum* alkaloids. I. The action of veratrine upon the isolated mammalian heart. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1942, 74, 350-364.

68. Krayer (O.). — Studies on *Veratrum* alkaloids : VIII. Veratramine an antagonist to the cardio-accelerator action of epinephrine.) *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 96, 422, 1949.

69. Kupchan (W.) et Deliwala (C. V.). — Isolement des alcaloïdes cristallisés hypotenseurs du *Veratrum* par chromatographie. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, n° 19, 4671.

70. Lovejov (F. W.), Yu (P. N. C.), Bruce (R. A.), Nye (R. E.), Welch (G.), Brody (B. B.) and Muxworthy (J.). — The effects of intravenous Protoveratrine on hemodynamics and exercise tolerance in patients with hypertension. *Am. J. Med. Sc.*, 1951, 222, 129-137.

71. Maison (G. L.), Gotz (E.) and Stutzman (J. W.). — Relative hypotensive activity of certain *Veratrum alkaloids*. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1951, 103, 74-78.

72. Meilman (E.). — The mechanism of Protoveratrine-induced oliguria. *J. Clin. Investigation*, 1952, 31, 649.

73. — Clinical studies on *Veratrum* alkaloids. III. The effect of protoveratrin on renal function in Man. *J. Clin. Investigation*, 1953, 32, 80-89.

74. Meilman (E.) and Krayer (O.). — Clinical studies on *Veratrum* alkaloids. II. The dose-response relations of Protoveratrine in hypertension. *Circulation*, 1950, 204-213.

75. — Clinical studies on *Veratrum* alkaloids. II. The dose-response relations of Protoveratrine in hypertension. *Circulation*, 1952, 6, 212-221.

76. Meilman (E.). — Etudes cliniques sur les alcaloïdes du *Veratrum*. La Protovératrine dans les toxémies gravidiques. *J.A.M.A.*, 1953, 153-540.

77. Mendez (R.) et Montez (G.). — Etudes sur les alcaloïdes du *Veratrum*. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1943, 78, 239.

78. Merritt (W. A.). — The treatment of essential hypertension with *Veratrum*. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1952, 27, 481-485.

79. Michael. — Le traitement de l'hypertension. *Br. Med. J.*, 1952, 1, 932.

80. Mills (L. C.) and Moyer (J. H.). — Treatment of hypertension with orally and parenterally administered purified extracts of *Veratrum*. *Arch. Int. Med.*, 1952, 90, 587-601.

81. Millot (J.) et Cagnat (R.). — Protovératrines A et B dans le traitement de l'hypertension essentielle. *Concours médical*, 23 juill. 1955, 30.

82. Moe (F.) et Krayer (O.). — Etudes sur les alcaloïdes du *Veratrum*. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1943, 77, 221.

83. Mosey et Kaplan. — Effets respiratoires de dérivés hypotenseurs puissants du *Veratrum*. *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1952, 104, 67.

84. Moyer (J.) et Johnson (I.). — Solution de Protovératrines en injections intramusculaires dans l'hypertension. *Am. J. Med. Sc.*, nov. 1953, 477.

85. Moyer (J.), Miller et coll. — Hypertension maligne. *Am. J. Med.*, févr. 1953, 175.

86. Mc Nair (D.), Griffith (G. D.) and Elel (S. R.). — A prolonged study of oral *Veratrum* in the treatment of essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1950, 40, 382-389.

87. Nahas (G.). — Etude expérimentale de quelques drogues hypotensives sur la pression artérielle du chien vagotomisé. *Sem. hôp. Paris* (Annales recherches médicales), mars 1955, 31, 2.

88. Nash (H.) et Brooker (R.). — Alcaloïdes hypotenseurs du *Veratrum album*, Protovératrine A, Protovératrine B et Germitrine. *B. J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, n° 8, 1942.

89. Nungesser (W.) et Hiatte. — L'action du *Veratrum* sur la circulation rénale du chien. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1954, 110, n° 1, 68.

90. Page (I. H.). — Treatment of essential and malignant hypertension. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 1311-1318.

91. Richardson (A. P.), Farrar (C.) and Walker (H. A.). — Effect ou Veratrine alkaloids on the carotid sinus pressor reflex. *Federation Proc.*, 1951, 10, 331.

92. Richardson (A. P.), Walker (H. A.), Farrar (C. B.), Grippith (W.), Pound (E.) and Davidson (J. R.). — The mechanism of the hypotensive action of *Veratrum* alkaloids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, 79. 79-85.

93. Rosenheim (M. L.) and Kautzer. — Discussion on the medical treatment of hypertension. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1952, 45, 269-276.

94. Rothlin (E.) et Cerletti (A.). — Etude pharmacologique des alcaloïdes du *Veratrum*. *Schweizer. Mediz. Wochenschr.*, 1954, n° 4, 137.

95. Salva (J.-A.) et Tarrida (F.-L.). — Emploi thérapeutique des alcaloïdes esters du *Veratrum album* dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Presse médicale*, 1953, 61, n° 62, 1251.

96. Salva (J.). — Les alcaloïdes du *Veratrum album* : traitements pathogéniques de l'hypertension. *Presse médicale*, 1953, n° 61, n° 79, 1635.

97. Salzberger (G.). — Ueber die alkaloide der weissen Nieswurz (*Veratrum album*). *Arch. Pharm.*, 1890, 228, 462.

98. Shapiro (A. A.), Brust (A. A.) and Ferris (E. B. W.). — A comparative study of the effects of *Veratrum* and tetraethyl-ammonium chloride in hypertension. *Ann. Int. Med.*, 1952, 36, 807-810.

99. Shapiro (A. P.) and Ferris (E. B.). — The effects of intravenously administered *Veratrum* in hypertensive and normotensive subjects. *Ann. Int. Med.*, 1952, 36. 792-806.

100. Sikes (C. R.) and Barrow (J. G.). — Drug therapy of hypertension. *Am. J. Med.*, 1951, XI, 616-617.

101. Smirk (F. H.) — Prolongation of action of hypotensive drugs. *Lancet*, 1952, 2, 695-699.

102. Smirk (F. H.) and Chapmann (O. W.). — Comparaison of the effects of *Veratrum* alcaloids of an hexamethonium bromide upon the blood pressure in arterial hypertension. *Am. Heart J.*, 1952, 43, 586-605.

103. Suberviola (J.) et Galante (G. D.). — Observations cliniques sur le *Veratrum*. *Prensa Medica Argentina*, 1953, 40, n° 37, 2476.

104. Stearns (N. S.) and Ellis (L. B.). — Acute effects of intravenous administration of a preparation of *Veratrum* in patient with severe forme of hypertensive disease. *New England J. Med.*, 1952, 246, 397-400.

105. Stutzman (J. W.) and Masson (G. L.). — Hypotensive action of Protovératrine, an extract on *Veratrum*. *Fédération Proc.*, 1950, 9, 318-319.

106. Stutzman (J. W.), Maison (G. L.) and Kusserow (G. W). — Protovératrine a new hypotensive extract of *Veratrum*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, 71, 725-727.

107. Swiss. — The emetic properties of *Veratrum* derivatives. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1952, 104, 76.

108. Tricot (R.), Rozsa (A.) et de Boislambert (P.), — La Protovératrine dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Sem. hôp. Paris*, 10 juin 1955, 35, 2045-2049.

109. Von Kaser, Traitement des toxicoses gravidiques hypertensives par la Protovératrine. *Schweizer. Mediz. Wochenschr.*, 1954, n° 5, 171.

110. Wang (S.), Ngai (S.) et Grossman (R.). — Mécanisme de l'action vaso-motrice des dérivés du *Veratrum*. *J. Pharmacol. Exper. Thérap.*, 1954, 110, 31.

111. Wats-Eden (T.). — Untersuchungen über die Wirkungen den Venratrum Alkaloid. II. Uber die Wirkungen des Protoveratrines. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmocol*, 1892, 29, 440.

112. Wilbrand (R.). — Traitement de l'hypertonie avec la Protovératrine. *Scheizer., Mediz. Wochenschr.*, 1954, n° 4, 142.

113. Wilkins (R. W.). — The hemodynamic effects of various types of therapy in hypertensive patients. *In* Hypertension a Symposium, edited by E. T. Bell, Univ. of Minnesota Press, Minneapolis, 1951, 400-409.

114. — Recent experiences with the pharmacologie treatment of hypertension. *In* Hypertension a Symposium, edited, by E. T. Bell, Univ. of Minnesota Press, Minneapolis, 1951, 492-501.

115. — New drug therapies in arterial hypertension. *Ann. int. Med*, 1952, 37, 1144-1155.

116. Wilkins (R. W.), Stanton (J. R.) and Freis (E.D.). — Essential hypertension therapeutic trial of protoveratrine, a new extract of Veratrum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, 72, 302-304.

117. Wilkins (R. W.). — *Veratrum* and essential hypertension. *New England J. Med.*, 1950, 242, 536-538.

118. Wilkins (R. W.), Judson (W. E.) and Stanton (J. R.). — *Proc. New England Cardiovas Soc.*, 1951-1952, 34.

119. Wilkins (W. R.) and Judson (W. E.). — *New England J. Med.*, 1953, 248, 48.

120. Wilkinson (E. L.), Blakmann (H.) and Hectht (H. H.). — Cardiovascular and renal adjusments to a hypotensive agent (C. 5968). *J. Clin Investigation*, 1953, 31, 872-879.

121. Wilson (J. R.) and Smith (R. C.). — The peripheral circulatory action of *Veratrum*. *J. Pharmacol and Exp. Therp.*, 1943, 79, 208-214.

122. Wright (C. R.) et Lupf (A. P.). — The alcaloids of Veratrine. Part. II. The alkaloids of *Veratrum album*. *J. Chem. Soc.*, London, 1879, 35, 405.

Dépôt légal effectué en 1956 (1er trimestre).

24469. — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1956.